

Vladimir Cordeiro de Carvalho

**Osteomielite por bacilos Gram-negativos:
estudo comparativo das características clínico-
microbiológicas e fatores de risco com as
infecções por *Staphylococcus aureus***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia
Orientadora: Dra. Ana Lúcia Lei Munhoz Lima

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho. Vladimir Cordeiro de

Osteomielite por bacilos Gram-negativos : estudo comparativo das características clínico-microbiológicas e fatores de risco com as infecções por *Staphylococcus aureus* / Vladimir Cordeiro de Carvalho. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ortopedia e Traumatologia.

Orientadora: Ana Lúcia Lei Munhoz Lima.

Descritores: 1.Osteomielite 2.Bactérias Gram-negativas 3.Fraturas expostas
4.Acidentes de trânsito 5.Estudos retrospectivos 6.*Staphylococcus aureus*

USP/FM/DBD-142/13

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, à minha mãe e aos meus irmãos, que me apoiaram de maneira incondicional por todos os caminhos que trilhei.

À minha esposa Sharon, por toda a paciência neste período: você é o meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ana Lúcia Lei Munhoz Lima, minha orientadora, pela oportunidade de aprendizado e pela confiança depositada na elaboração desta tese.

À Dra. Priscila Rosalba Domingos de Oliveira, pela amizade e paciência inesgotáveis.

À Sra. Isabel Bringuer, pelo contínuo apoio logístico disponibilizado.

Ao Sr. Ezequiel Reis e toda equipe do arquivo médico, pela solicitude e agilidade no atendimento às requisições de prontuário.

Às enfermeiras Adriana Pereira de Paula e Cássia da Silva Félix e ao farmacêutico Jocélio Furtado Tavares, pelo apoio diário na execução desta tese.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de símbolos
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Microbiologia e tratamento das osteomielites.....	3
1.2. Relevância dos bacilos Gram-negativos.....	10
2. REVISÃO HISTÓRICA DA LITERATURA.....	13
2.1. Sistemas de classificação de osteomielite.....	20
3. OBJETIVOS.....	25
4. MÉTODOS.....	26
4.1. Aspectos éticos.....	26
4.2. Inclusão de pacientes.....	26
4.3. Coleta de dados.....	28
4.3.1. Classificação das osteomielites.....	28
4.3.2. Classificação das fraturas expostas.....	29
4.3.3. Avaliação clínica.....	31
4.3.4. Comorbidades.....	31
4.3.5. Avaliação das úlceras neuropáticas.....	31
4.3.6. Exames laboratoriais.....	32
4.3.7. Avaliação de risco cirúrgico.....	33
4.3.8. Aspectos cirúrgicos.....	33
4.3.9. Infecções associadas a serviços de saúde.....	33
4.3.10. Avaliação microbiológica.....	33
4.3.11. Seguimento radiográfico.....	34
4.3.12. Desfechos.....	35
4.4. Análise estatística.....	37

5. RESULTADOS.....	38
5.1. Características clínicas.....	38
5.2. Características microbiológicas.....	48
6. DISCUSSÃO.....	52
7. CONCLUSÕES.....	61
8. ANEXOS.....	62
9. REFERÊNCIAS.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Betalactamase de Espectro Estendido	ESBL
Bacilos Gram-negativos	BGN
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	<i>L. adecarboxylata</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>M. morganii</i>
<i>Pantoea agglomerans</i>	<i>P. agglomerans</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>P. mirabilis</i>
<i>Providencia stuarti</i>	<i>P. stuarti</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	AIDS
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	MSSA
Community Acquired Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	CA-MRSA
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	SCN
Leucocidina de Panton-Valentine	LPV
American Society of Anesthesiologists	ASA
Clinical Laboratory and Standards Institutes	CLSI

Sistema de Informação e Gestão Hospitalar	SIGH
Diferença Não Significativa	DNS
Instituto de Ortopedia e Traumatologia	IOT
Instituto Central	IC
Hospital das Clínicas	HC
Divisão de Laboratório Central	DLC
Faculdade de Medicina	FM
Universidade de São Paulo	USP

LISTA DE SÍMBOLOS

Cel/mm ³	Células por milímetro cúbico
Mg/L	Miligramas por litro
Mm	Milímetro

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Classificação das osteomielites segundo Waldvogel.....	21
Tabela 02 – Classificação das osteomielites segundo Cierny e Mader.....	23
Tabela 03 – Classificação das osteomielites segundo Lima e Zumioti.....	24
Tabela 04 – Classificação das fraturas expostas segundo Gustilo.....	30
Tabela 05 – Classificação das infecções em pé diabético segundo o consenso internacional de infecção em pés diabéticos.....	32
Tabela 06 – Características demográficas de 190 pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	38
Tabela 07 – Frequência e classificação das fraturas expostas nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	39
Tabela 08 – Variáveis temporais relacionadas ao tratamento dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	40
Tabela 09 – Tratamento cirúrgico dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	41
Tabela 10 – Classificação pré-operatória de risco cirúrgico dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	41

Tabela 11 – Comorbidades apresentadas pelos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	42
Tabela 12 – Osteomielite em pacientes com pé diabético atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	43
Tabela 13 – Desfechos apresentados pelos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009, seis meses após a alta hospitalar.....	43
Tabela 14 – Segmento radiológico dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	44
Tabela 15 – Evolução do leucograma dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	45
Tabela 16 – Evolução da proteína C reativa nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	46
Tabela 17 – Evolução da velocidade de hemossedimentação nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	47
Tabela 18 – Distribuição dos agentes isolados de amostras de pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	48
Tabela 19 – Diferenciação estatística da classificação das osteomielites e do segmento afetado nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009.....	67

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 01 - Perfil de sensibilidade de <i>Enterobacter sp.</i>	49
Gráfico 02 - Perfil de sensibilidade de <i>Acinetobacter baumannii</i>	49
Gráfico 03 - Perfil de sensibilidade de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50
Gráfico 04 - Perfil de sensibilidade de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	50
Gráfico 05 - Perfil de sensibilidade de <i>Staphylococcus aureus</i>	51

RESUMO

Carvalho VC. Osteomielite por bacilos Gram-negativos: estudo comparativo das características clínico-microbiológicas e fatores de risco com as infecções por *Staphylococcus aureus*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: As infecções osteoarticulares permanecem como um grande desafio para os profissionais de saúde envolvidos no seu manejo, a despeito do sucesso obtido com a introdução dos antimicrobianos para o tratamento das doenças infectocontagiosas no final da década de 1930. O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é o agente mais frequentemente encontrado nestas infecções e também é o agente mais estudado, porém possuímos poucas informações disponíveis na literatura médica a respeito das osteomielites por bacilos Gram-negativos (BGN). **OBJETIVOS:** A caracterização clínica e microbiológica dos episódios de osteomielite causadas por bacilos Gram-negativos. A determinação das diferenças evolutivas e dos fatores de risco para a ocorrência de osteomielite por bacilos Gram-negativos, quando comparadas à osteomielite causada por *S. aureus*. **MÉTODOS:** Análise retrospectiva dos casos de osteomielite causadas por bacilos Gram-negativos atendidos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009. Apenas amostras de osso ou aspirado de canal medular foram consideradas válidas. **RESULTADOS:** Foram incluídos 89 pacientes no grupo *S. aureus* e 101 pacientes no grupo BGN. Os pacientes do grupo BGN eram predominantemente do sexo masculino (63%), com mediana de 42 anos de idade. Apresentaram-se com osteomielite crônica (43%) e osteomielite aguda associada à fratura exposta (32%), nos membros inferiores (71%), cuja principal sintomatologia inicial foi a fistulização (69%). Quando comparado ao grupo *S. aureus*, o grupo BGN estava estatisticamente associado com o antecedente de fratura exposta (35% vs. 18%; $p=0,0064$), apresentando ainda um maior tempo de internação hospitalar (mediana 41 vs. 24 dias; $p=0,0114$), maior tempo para a obtenção da primeira cultura positiva (mediana 10 vs. 6,5 dias; $p=0,0042$), antibioticoterapia mais prolongada (mediana 40 vs. 24 dias; $p=0,0329$), maior número de procedimentos cirúrgicos (média 3,41 vs. 2,47; $p=0,0173$) e maior uso de reparo do revestimento cutâneo (31% vs. 9%; $p=0,0005$). O grupo *S. aureus*

estava estatisticamente associado com as osteomielites da coluna vertebral (23,6% vs. 6,9%; $p=0,0008$). Foram isolados 121 agentes Gram-negativos de 101 amostras clínicas e os agentes mais frequentes foram *Enterobacter spp.* (24,7%), *Acinetobacter baumannii* (21,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (19,8%) e *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). CONCLUSÕES: Os 101 pacientes portadores de osteomielite por BGN eram na sua maioria jovens, do sexo masculino, vítimas de traumas nos membros inferiores e que desenvolveram osteomielite aguda e crônica associadas a fraturas expostas. Os pacientes do grupo BGN necessitaram de um número maior de procedimentos cirúrgicos, maior uso de reparo do revestimento cutâneo, permaneceram internados por mais tempo, necessitaram de um número de dias maior para o isolamento do agente infeccioso e utilizaram antibioticoterapia mais prolongada, quando comparados aos pacientes do grupo *S. aureus*. O antecedente de fratura exposta foi o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteomielite por um BGN, quando comparado ao grupo *S. aureus*.

Descritores: Osteomielite; Bactérias Gram-negativas; Fraturas expostas; Acidentes de trânsito; Estudos retrospectivos; *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Carvalho VC. Gram-negative bacilli osteomyelitis: comparative study of clinical-microbiological features and risk factors with *Staphylococcus aureus* infections. [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

INTRODUCTION: Bone and joint infection remains a serious therapeutic challenge, despite the high success rate observed with antibiotic therapy in most bacterial disease since the end of 1930 decade. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is the most studied and the most frequently isolated pathogen, but there is insufficient information in medical literature regarding Gram-negative bacilli (GNB) osteomyelitis. **OBJECTIVES:** Describe clinical and microbiological characteristics of Gram-negative bacilli osteomyelitis. Establish evolving differences and risk factors for the occurrence of GNB osteomyelitis, compared to *S. aureus* osteomyelitis. **METHODS:** Retrospective analysis of all patients with GNB osteomyelitis treated at Institute of Orthopedics and Traumatology, Hospital das Clínicas – School of Medicine, Universidade de São Paulo from January 2007 to January 2009. Only bone or bone marrow aspirate samples were included. **RESULTS:** 89 patients were included in *S. aureus* group and 101 patients were included in GNB group. Patients in GNB group were mostly male (63%), with median age of 42 years. At presentation, they had chronic osteomyelitis (43%) and acute open-fracture associated osteomyelitis (32%), in the lower limbs (71%), with a discharging sinus as the main clinical sign (69%). When compared to *S. aureus* group, GNB group was statistically associated with a previous history of open-fracture (35% vs. 18%; $p=0.0064$), showed a longer length of hospital stay (median 41 vs. 24 days; $p=0.0114$), a higher number of days to isolate the infective bacteria (median 10 vs. 6,5 days; $p=0.0042$), a longer use of antibiotics (median 40 vs. 24 days; $p=0.0329$), a higher number of surgical procedures (mean 3,41 vs. 2,47; $p=0.0173$) and a higher rate of soft-tissue reconstruction (31% vs. 9%; $p=0.0005$). *S. aureus* group was statistically associated with spine osteomyelitis (23,6% vs. 6,9%; $p=0.0008$). 121 Gram-negative pathogens were isolated from 101 clinical samples and the most frequent agents were *Enterobacter spp.* (24.7%), *Acinetobacter baumannii* (21.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (19.8%) and *Klebsiella pneumoniae* (8.2%). **CONCLUSIONS:** Patients with GNB osteomyelitis were mainly young, male, with lower limb trauma and developed chronic and open-

fracture associated osteomyelitis. Patients in GNB group had a higher number of surgical procedures, a higher rate of soft-tissue reconstruction, a longer length of hospitalization, a longer time to isolate the infective bacteria and a prolonged use of antibiotics, when compared to patients in *S. aureus* group. A previous history of open-fracture was the main risk factor to development of GNB osteomyelitis, compared to *S. aureus* group.

Descriptors: Osteomyelitis; Gram-negative bacteria; Open fractures; Traffic accidents; Retrospective studies; *Staphylococcus aureus*

1. INTRODUÇÃO

As infecções osteoarticulares permanecem como um grande desafio para os profissionais de saúde envolvidos no seu manejo, a despeito do sucesso obtido com a introdução dos antimicrobianos para o tratamento das doenças infectocontagiosas no final da década de 1930.

Waldvogel e Vasey¹ discutem este desafio em 1980, justificando o pequeno êxito obtido no tratamento da osteomielite devido à escassez de conhecimento relativo a esta doença.

O uso de antibióticos tornou-se fundamental para a otimização dos resultados terapêuticos das doenças infecciosas, mas a alta taxa de sucesso obtida com o seu uso na maioria das doenças bacterianas não é vista no tratamento das infecções osteoarticulares, devido principalmente às características anatômicas e fisiológicas do tecido ósseo².

O termo osteomielite refere-se à inflamação do tecido ósseo causada por um agente infeccioso. Esta doença geralmente evolui com destruição e necrose óssea progressivas, resultando em neoformação e sequestro ósseo, prejudicando a irrigação sanguínea local e impedindo a ação adequada dos antibióticos².

Introduzido na literatura médica em meados do século XIX por Nelaton³, o termo substituiu outros sinônimos como “abscesso ósseo”, “necrose óssea” e “osteíte”, usados indistintamente à época para descrever a mesma doença.

A simples presença do agente infeccioso no osso, seja por inoculação direta ou por bacteremia de um foco piogênico distante, não é suficiente para o desenvolvimento da osteomielite. Para que uma infecção óssea ocorra é necessário que um micro-organismo suficientemente virulento e em quantidade adequada esteja presente na região acometida, vencendo assim os mecanismos de defesa locais.

A particularidade na formação de um abscesso ósseo é a falta de elasticidade deste tecido quando comparado a outros tecidos corporais, com pouca ou nenhuma possibilidade de expansão em resposta à atividade inflamatória. A formação de pus resultante do processo infeccioso aumenta o volume tecidual e eleva a pressão na região da medular óssea, causando necrose da sua camada cortical. Este tecido desvitalizado fornece novo substrato para a proliferação bacteriana e impede a concentração adequada de antibióticos, perpetuando a infecção².

A osteomielite é uma infecção de erradicação difícil em qualquer cenário clínico. Nos casos agudos, quando ainda não há necrose do osso acometido, períodos prolongados de tratamento com antibióticos são necessários para a adequada erradicação bacteriana, em geral com duração de algumas semanas. Nos casos crônicos, o achado clássico da infecção é a necrose do tecido, que sofre a ação dos osteoclastos na tentativa de remover o material necrótico e se traduz na radiografia simples como o “sequestro” ósseo⁴.

Na tentativa de isolar e combater esta infecção, o periósteo inflamado forma um novo tecido ósseo cobrindo o foco de infecção, caracterizando o invólucro ósseo. Este envelope de tecido pouco vascularizado faz com que os antibióticos tornem-se pouco eficazes, dificultando sobremaneira o tratamento e gerando a necessidade de remoção cirúrgica. Nestes casos, os antibióticos geralmente são utilizados por alguns meses e sempre associados ao desbridamento cirúrgico⁴.

1.1. Microbiologia e tratamento das osteomielites

Do ponto de vista microbiológico, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), o *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCN) e os bacilos Gram-negativos (BGN) aeróbios são, nesta ordem, os agentes mais frequentemente isolados, com o percentual relativo destes agentes variando de acordo com o estudo analisado⁵.

Trampuz e Zimmerli⁶ avaliaram 132 casos de osteomielite associada a materiais de síntese em pacientes com fraturas e encontraram o *S. aureus* em 30% dos casos, seguido pelo SCN em 22% dos casos e os BGNs em 10% dos casos. Lew e Waldvogel⁷ ressaltaram a importância do *S. aureus* como o principal agente encontrado nos casos de osteomielite e justificaram esta ocorrência pela alta virulência deste agente.

Nas osteomielites de disseminação hematogênica é comum o achado de um único agente como causador da infecção, geralmente bactérias do gênero *Staphylococcus*. Nas infecções por contiguidade, como nas fraturas

expostas com grande perda do revestimento cutâneo, é comum o achado de infecção polimicrobiana⁷.

Devido à dificuldade de prever com segurança o agente etiológico envolvido nos casos de osteomielite, o seu isolamento por meio de culturas microbiológicas é de fundamental importância para guiar a antibioticoterapia específica. Porém, algumas situações clínicas impedem a realização de biópsias ósseas ou de procedimentos cirúrgicos para a coleta de culturas, gerando a necessidade de procedimentos alternativos para a obtenção de materiais para a realização destas culturas.

Mackowiak e Jones⁸ realizaram um estudo clássico em pacientes com osteomielite crônica e compararam as culturas obtidas de trajetos fistulosos com as culturas obtidas de espécimes intra-operatórios, notando que apenas 40% das culturas de trajetos fistulosos continham o agente causador da osteomielite.

Patzakis et al⁹ avaliaram 36 pacientes com osteomielite crônica pós-traumática e compararam as culturas obtidas de trajetos fistulosos, coleções purulentas, partes moles e osso. Estes autores encontraram uma concordância de cerca de 50% entre os agentes isolados nas culturas de fístulas com as culturas ósseas.

Perry et al¹⁰ estudaram 60 pacientes com osteomielite aguda pós-traumática. Os resultados de culturas colhidas com o esfregaço superficial de feridas (“swab”) e com a punção por agulha foram comparados aos resultados das culturas colhidas com o desbridamento cirúrgico. Estes

autores concluem que o “swab” e as punções por agulha são métodos inadequados para o isolamento de agentes bacterianos nas osteomielites.

Estes estudos demonstram que as culturas obtidas a partir do esfregaço superficial de feridas e da secreção de trajetos fistulosos devem ser desvalorizadas e ter sua coleta desencorajada, pois podem traduzir apenas os agentes colonizantes da pele e levar a um resultado falso-positivo do agente etiológico.

As amostras clínicas preferenciais devem ser osso, secreção do canal medular e partes moles profundas, colhidas em centro cirúrgico, sob técnica asséptica e após desbridamento de tecidos desvitalizados. Como alternativa, podem ser consideradas as punções de coleções fechadas e as culturas de biópsias dos bordos das feridas, obtidas após limpeza da superfície local com solução salina¹¹.

Os centros de referência para o tratamento de infecções osteoarticulares e que atendem pacientes com osteomielite possuem uma complexidade variável de casos, a depender do perfil do paciente e do tipo de patologia a que atendem. Esta variabilidade de casos influencia diretamente o perfil dos agentes mais encontrados em cada centro, sendo muito importante que cada centro de referência conheça a microbiota local e seu perfil de sensibilidade.

O tratamento empírico dos casos de osteomielite aguda deve ser iniciado imediatamente e o esquema antimicrobiano ajustado posteriormente, de acordo com os resultados das culturas. No Instituto de

Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – IOT – HC-FMUSP, o esquema preconizado para o tratamento empírico das osteomielites agudas hematogênicas, para o biênio 2012-2013, é a associação de oxacilina com gentamicina. Esta escolha baseou-se na compilação das culturas de pacientes atendidos neste instituto na última década, conjuntamente com a avaliação da literatura médica pertinente⁵.

Nos casos de osteomielite crônica, o tratamento empírico deve ser iniciado após o desbridamento cirúrgico e a coleta de culturas, para diminuir a possibilidade de um resultado de cultura negativo induzido pela ação do antibiótico. Em condições ideais, qualquer antibiótico deve ter seu uso suspenso duas semanas antes do procedimento cirúrgico¹². No IOT, o esquema preconizado para o tratamento das osteomielites crônicas, no período de 2012-2013, é a associação de clindamicina com ciprofloxacina. Assim como para os casos agudos, esta escolha baseou-se na compilação das culturas de pacientes atendidos neste instituto na última década, conjuntamente com a avaliação da literatura médica pertinente⁵.

O *S. aureus* é o agente mais frequentemente isolado nas mais diversas séries de casos⁷. Este agente produz uma vasta gama de fatores que potencializam sua virulência, criando mecanismos que agem na adesão extracelular e na evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro, na sobrevivência no interior das células do tecido ósseo e, juntamente com outras colônias de *Staphylococcus*, agindo na produção de biofilme¹³⁻¹⁵.

Sinha et al¹³ demonstraram que o poder de invasão celular do *S. aureus* é conferido pelas proteínas ligadoras de fibronectina presentes na superfície da bactéria. Estas proteínas agem como adesinas da bactéria ao interagir com a integrina $\alpha 5\beta 1$ presente em células epiteliais de mamíferos. Neste mesmo estudo, cepas mutantes que não apresentavam as proteínas ligadoras de fibronectina perderam o poder de invasão celular.

Hudson et al¹⁴ estudaram osteoblastos em cultura de células e observaram que cepas específicas de *S. aureus* eram internalizadas pelos osteoblastos. Bactérias viáveis puderam ser recuperadas destes osteoblastos após algumas horas da internalização, sugerindo que estas cepas não foram mortas pelos osteoblastos.

Algumas bactérias possuem a capacidade de adesão à superfície de materiais de implante e de tecidos corporais lesados, criando uma camada gelatinosa de proteínas e polissacarídeos ao redor destes locais que é conhecida como biofilme. Estas bactérias passam a viver no interior do biofilme e a utilizá-lo como uma proteção à ação dos antibióticos, além de desenvolverem cepas mutantes com metabolismo diminuído que podem sobreviver por anos desta forma¹⁵. As bactérias do gênero *Staphylococcus* possuem uma alta capacidade de formação de biofilme, o que pode explicar a dificuldade na erradicação destas bactérias.

A escolha da droga para o tratamento empírico das infecções comunitárias causadas por *S. aureus* deve levar em consideração o paradigma da resistência deste agente à meticilina¹⁶. Em locais onde a prevalência de cepas resistentes à meticilina é baixa, a droga de escolha

deve ser a oxacilina. Já nos locais em que a prevalência de cepas resistentes à metilina é alta, a droga de escolha deve ser um glicopeptídeo, como a teicoplanina ou a vancomicina^{17, 18}.

Chang et al¹⁹ compararam pacientes com bacteremia por cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis à metilina (MSSA) e submetidos a tratamento com oxacilina ou vancomicina. Os pacientes tratados com oxacilina tiveram falha ao tratamento em 4% dos casos contra 20% dos pacientes tratados com vancomicina, além de um menor tempo de bacteremia, mostrando a superioridade da oxacilina em casos de infecção por MSSA.

As quinolonas, as lincosamidas e o cotrimoxazol podem ser usados como drogas alternativas no tratamento das infecções por *S. aureus*, tanto pela possibilidade de administração por via oral quanto por apresentarem ótima concentração óssea²⁰. Liu et al²¹ sugerem que quando há a necessidade de tratamento empírico ambulatorial para o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) em pacientes com infecções de pele e partes moles não complicadas, a droga de escolha deve ser a clindamicina ou o cotrimoxazol.

As infecções por *S. aureus* adquiridos na comunidade e resistentes à oxacilina (CA-MRSA) têm sido descritas nos mais variados sítios anatômicos e merecem atenção especial. Estes agentes são encontrados em pacientes sem fatores de risco para a colonização por agentes hospitalares e associam-se a uma maior taxa de complicações em crianças com infecções ósseas e de partes moles, especialmente os isolados em que se identifica a

citotoxina Leucocidina de Panton-Valentine (LPV)²². Estes casos possuem relevância clínica menor no nosso meio por sua baixa ocorrência, porém têm sido descritos com grande frequência na América do Norte e em alguns países da América do Sul^{23, 24}.

Naim et al²⁵ realizaram um estudo de coorte prospectiva em pacientes com infecções por CA-MRSA e MRSA e concluíram que os casos apresentavam características demográficas, clínicas e microbiológicas distintas, sugerindo que as cepas de CA-MRSA evoluíram de maneira independente das cepas de MRSA.

O tratamento das infecções causadas por agentes Gram-positivos multirresistentes deve ser valorizado em pacientes que apresentam fatores de risco para desenvolver infecções por MRSA. Tradicionalmente, as infecções por MRSA são consideradas infecções de origem hospitalar e apenas os pacientes internados ou com internação hospitalar recente, com acessos venosos centrais, em hemodiálise, submetidos à cirurgia recente ou os institucionalizados são considerados pacientes de risco para infecções por MRSA¹⁸.

Nesses pacientes, a microbiota hospitalar ganha importância na determinação do agente etiológico²⁶ e a droga de escolha para o tratamento destas infecções deve ser um antibiótico glicopeptídeo administrado por via endovenosa, ajustando-se posteriormente o espectro antimicrobiano conforme o resultado das culturas²⁷.

1.2. Relevância dos bacilos Gram-negativos

Embora os bacilos Gram-negativos não sejam agentes bacterianos comumente encontrados como colonizantes da pele, eles ganham relevância em algumas situações clínicas especiais. O crescente número de cirurgias ortopédicas com uso de implantes e o aumento dos casos de traumas de alta energia associados a fraturas expostas fazem com que as infecções por bacilos Gram-negativos tenham uma importância cada vez maior.

As próteses articulares melhoram consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes que possuem indicação de substituição articular, porém seu uso não está isento de riscos. As próteses mais utilizadas são as de quadril e joelho, sendo as próteses de ombro, cotovelo, punho e tornozelo menos utilizadas. Estes implantes podem apresentar complicações relacionadas ao seu uso e a infecção é a mais grave e importante delas.

Del Pozo e Patel²⁸ descreveram uma taxa de infecção para as próteses de joelho em torno de 0,8% a 1,9%, e uma taxa de infecção menor para as próteses de quadril, em torno de 0,3% a 1,7%. No contexto de cirurgias para a colocação de próteses articulares, os BGNs são considerados agentes de alto poder de virulência e estão frequentemente associados a infecções agudas, especialmente em infecções polimicrobianas.

Outra situação que favorece a ocorrência dos BGNs como agentes infectantes são as fraturas expostas associadas a traumas de alta energia,

que no nosso país estão muito relacionadas aos acidentes de trânsito e a casos de violência urbana.

O Brasil é reconhecidamente um dos recordistas mundiais de acidentes de trânsito e o problema revela-se não apenas pelo número absoluto de acidentes, mas também pela alta incidência de acidentes por pessoa ou por veículo em circulação²⁹.

As estatísticas oficiais do Departamento Nacional de Trânsito do Ministério das Cidades – Denatran, que consideram as mortes ocorridas no local do acidente, registram mais de 20 mil mortos no ano 2000, com centenas de milhares de feridos. Já as estatísticas do Ministério da Saúde, que incorporam dados do sistema de saúde, indicam a ocorrência de cerca de 30 mil mortos em decorrência dos acidentes de trânsito neste mesmo ano. Se considerarmos que muitas ocorrências fatais não são registradas como ligadas ao trânsito, esse número pode ser ainda maior. Segundo o Banco Mundial, mais de um milhão de pessoas morreram em acidentes de trânsito em 1999, sendo que 85% destas mortes ocorreram em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos²⁹.

Embora representem uma parcela menor do total de agentes isolados dos casos de osteomielite, os BGNs são de grande importância clínica por apresentarem particularidades nos padrões de resistência antimicrobiana, pelo risco do surgimento de resistência durante o período prolongado de tratamento necessário e pelas comorbidades geralmente apresentadas pelos pacientes^{30, 31}.

Os BGNs são historicamente divididos de acordo com sua capacidade de fermentação da glicose e classificados como fermentadores ou não fermentadores. Os BGNs fermentadores correspondem à maioria dos agentes causadores de infecção no homem, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, entre outros³². Já os BGNs não fermentadores são agentes mais frequentemente causadores de infecção em pacientes imunossuprimidos ou que se encontram em terapia intensiva, sendo os principais agentes a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*³³.

Recentemente, tem-se descrito a importância de bacilos Gram-negativos multirresistentes, principalmente os não fermentadores, como agentes causadores de osteomielite aguda pós-traumática em soldados e civis com fraturas expostas dos membros inferiores^{34, 35}.

A maioria dos estudos clínicos e microbiológicos sobre osteomielite e infecções de pele e partes moles traz informações importantes sobre o principal agente etiológico envolvido, o *Staphylococcus aureus*, e sobre sua evolução clínica e tratamento, porém acrescenta pouca informação a respeito de outros agentes etiológicos. A informação disponível na literatura médica é, portanto, insuficiente para concluir sobre as variáveis que envolvem as osteomielites causadas por BGNs.

2. REVISÃO HISTÓRICA DA LITERATURA

De maneira inequívoca, podemos afirmar que grande parte dos conceitos que utilizamos hoje para o manejo das fraturas expostas e suas complicações infecciosas foram adquiridos durante os períodos de guerra, extraídos diretamente dos campos de batalha e dos hospitais de campanha. Durante um período considerável da história dos conflitos mundiais, os soldados em combate morriam com maior frequência em decorrência de doenças endêmicas locais do que dos próprios ferimentos de guerra, e o tratamento dos feridos era tão ineficaz que apenas associava morbidade aos sobreviventes³⁶.

Com o controle das doenças endêmicas a partir do século XIX, a evolução no manejo dos ferimentos de guerra traduziu-se em diminuição da mortalidade geral associada aos conflitos, tornando-se uma prioridade para os países em guerra³⁶.

Até o século XVIII, o controle infeccioso nos grandes traumas musculoesqueléticos não era considerado uma prioridade, já que os médicos assumiam que as doenças eram causadas por um desequilíbrio nos humores corporais e não pela presença de microrganismos infecciosos³⁷.

Embora Hipócrates recomendasse que os ferimentos fossem irrigados com vinho para a melhora dos sinais flogísticos locais, esta prática nunca foi sistematicamente utilizada durante os quase 20 séculos em que imperou a

teoria galênica dos humores. A formação de pus nos ferimentos era considerada uma evolução natural do processo de cicatrização³⁷.

Durante a guerra civil americana (1861-1865), os cirurgiões rotineiramente operavam ao ar livre para aproveitar a luz do dia, sem a proteção de luvas, utilizando-se apenas de um avental de açougueiro como proteção. Os ambientes hospitalares limpos e assépticos atuais não existiam nem mesmo como conceito, e essa ausência de práticas de higiene refletia-se nas altas taxas de mortalidade hospitalar: as erisipelas conferiam uma taxa de mortalidade de 8%, enquanto as gangrenas pós-cirúrgicas de cerca de 60%³⁶.

Joseph Lister foi o pioneiro no desenvolvimento de um sistema de antissepsia, utilizando o ácido carbólico durante as amputações cirúrgicas. Seu método apontava uma redução de 70% na mortalidade relacionada à amputação, porém a antissepsia era vista com desconfiança e não foi prontamente adotada³⁷.

Roberto Koch³⁸, ao estudar a etiologia do *Bacillus anthracis* e sua relação com o carbúnculo infeccioso (antraz), postulou o que hoje conhecemos como os postulados de Koch. Os quatro itens de seu postulado eram:

1. Um microorganismo deve ser identificado no hospedeiro doente, mas não em um hospedeiro sadio.
2. O microorganismo isolado em um hospedeiro doente deve ser cultivável em meio de cultura

3. O microorganismo recuperado do meio de cultura deve ser capaz de causar doença quando inoculado em um hospedeiro sadio
4. O microorganismo reintroduzido no hospedeiro sadio deve ser passível de novo isolamento em meio de cultura e ser idêntico ao microorganismo original

Apenas no final do século XIX e início do século XX, com a aceitação e a disseminação dos postulados de Koch e de sua teoria bacteriana das doenças é que houve uma redução significativa das taxas de mortalidade associadas aos ferimentos de guerra mais complexos.

A primeira guerra mundial (1914-1918) trouxe marcantes avanços tecnológicos em relação aos armamentos de guerra utilizados, com consequente aumento na complexidade dos ferimentos produzidos. O uso disseminado de metralhadoras automáticas e de projetis de alto poder explosivo neste conflito resultou no surgimento de ferimentos de maior profundidade e com grande perda de partes moles, criando a necessidade de novas modalidades de tratamento³⁹.

Apesar do uso padronizado de desbridamentos precoces e agressivos no tratamento destes pacientes, com o fechamento tardio dos ferimentos, o resultado era frequentemente o surgimento de infecções crônicas de difícil erradicação³⁹.

No início do século XX, cerca de 20% dos pacientes com osteomielite aguda morriam e cerca de 50% dos sobreviventes evoluíam com sequelas graves⁴⁰. Considerada até então uma doença essencialmente cirúrgica, diversas modalidades de tratamento foram testadas e descritas. Quatro métodos de maior relevância histórica estão descritos na literatura médica e ilustram a dificuldade encontrada no tratamento desta doença nas três primeiras décadas do século XX, ou seja, no período anterior ao surgimento dos antibióticos⁴¹:

1. O método convencional, que consistia no desbridamento extenso do foco de osteomielite, drenagem e colocação de curativos com compressas para tamponar a cavidade. Após, trocas sucessivas destes curativos eram realizadas até a cicatrização da área acometida
2. O método das larvas de Baer, que consistia no desbridamento cirúrgico do foco de osteomielite e na introdução de larvas vivas no interior da cavidade. As larvas agiam na limpeza da ferida ao remover o material necrótico residual, permitindo a cicatrização do tecido por granulação ou com o uso de suturas secundárias
3. O método de Dakin, ou Carrel-Dakin, que consistia no desbridamento amplo do foco de infecção e irrigação da cavidade cirúrgica residual, a cada duas horas, com a solução de Dakin (solução de hipoclorito a 0,5% e ácido bórico a 4%). Assim que a ferida tornava-se estéril, baseado no resultado de culturas colhidas da região, o fechamento era realizado com auxílio de suturas secundárias

4. O método de Orr, que consistia no desbridamento do foco de osteomielite e no preenchimento da cavidade cirúrgica com vaselina. A região era imobilizada com aparelho gessado fechado e o paciente mantido em repouso por longos períodos, até a cicatrização completa da ferida operatória por segunda intenção

Pode-se notar a grande dificuldade encontrada para tratar estes pacientes, pois todos os métodos apresentavam deficiências importantes.

O método tradicional tinha altas taxas de recaída da infecção, pois a cavidade cirúrgica era mantida “aberta” durante todo o tratamento, coberta apenas com gaze.

O método de Baer exigia a existência de um criadouro de larvas específicas, sendo utilizado em poucos centros.

O método de Dakin causava danos teciduais importantes pela ação do hipoclorito nos tecidos, piorando a inflamação local.

O método de Orr promovia a cura dos ferimentos por meio de um tecido de cicatrização, o que era uma desvantagem em alguns locais acometidos.

Com a introdução dos antibióticos na prática clínica, primeiramente com as sulfas no final da década de 1930⁴², posteriormente com a penicilina no início da década de 1940⁴³, o tratamento cirúrgico das osteomielites deixou de ser a única opção terapêutica e o tratamento clínico passou a ser uma possibilidade. Casos selecionados, especialmente aqueles com pequenas áreas acometidas e com pouco tempo de evolução, podiam ser

tratados com sucesso apenas com o uso de antibióticos e desenvolviam sequelas mínimas. Os pacientes com áreas mais extensas de doença passaram a ter uma evolução mais favorável com a associação da cirurgia ao uso de antimicrobianos⁴⁰.

Dentro desta atmosfera de euforia e otimismo nas primeiras décadas do surgimento dos antibióticos, Florey et al⁴⁴ chegaram a afirmar que as osteomielites deixariam de ser uma doença de tratamento cirúrgico se fossem tratadas precocemente com o uso de antibióticos.

Estudos comparando os períodos anteriores e posteriores ao uso dos antibióticos no tratamento das osteomielites agudas mostravam uma redução na mortalidade de 23% para 3,5%, cenário inimaginável mesmo nos melhores centros de tratamento ortopédico⁴⁵.

Sendo assim, neste período histórico já estava claramente demonstrado que o desbridamento cirúrgico, utilizado de maneira isolada, não era o melhor tratamento existente. No entanto, mesmo com a melhora dos resultados clínicos obtidos após a associação dos antibióticos ao tratamento cirúrgico, uma parcela considerável dos pacientes ainda evoluía com desfechos desfavoráveis, como a amputação e até mesmo o óbito.

A introdução dos antimicrobianos adicionou outras variáveis que não apenas a técnica cirúrgica a ser utilizada, incorporando uma complexidade considerável ao tratamento das osteomielites e gerando protocolos de tratamento diversos e muitas vezes confusos, com resultados extremamente heterogêneos⁴⁰.

Dessa complexidade surgiu a necessidade de padronização da estratégia terapêutica que alcançasse os melhores resultados, utilizando-se essencialmente de um correto estadiamento da doença, da identificação do agente infeccioso e da interpretação de sua susceptibilidade antimicrobiana, fundamentos que compõem o modelo contemporâneo de tratamento das osteomielites⁵.

2.1. Sistemas de classificação de osteomielite

A osteomielite é uma doença muito heterogênea em relação à sua apresentação clínica, fisiopatologia e tratamento. Embora sejam agrupadas sob o mesmo nome, as diversas síndromes clínicas que compõem esta mesma entidade devem ser classificadas de acordo com características comuns, permitindo assim a padronização de condutas e a comparação de desfechos entre diferentes estudos clínicos⁴⁶.

A primeira classificação a considerar aspectos anatômicos e fisiológicos dos ossos na diferenciação dos casos de osteomielite foi realizada por Trueta⁴⁷ em 1959. Este autor estudou apenas as osteomielites agudas de disseminação hematogênica e dividiu os casos em três grupos, com base nas características da vascularização óssea nas diferentes idades dos pacientes.

Nas crianças menores de um ano, a osteomielite causa lesões epifisárias graves e permanentes, muitas vezes acompanhada de infecções articulares e formação de invólucro.

Nas crianças entre um e 16 anos, a osteomielite causa grandes lesões na camada cortical do osso, com formação de invólucros, mas poupa a cartilagem de crescimento.

Nos adultos, a osteomielite aguda geralmente acomete ossos curtos, como as vértebras; nos ossos longos, pode invadir todo o osso e frequentemente evolui para a cronicidade da infecção na camada medular.

A classificação de Waldvogel⁴⁸ foi descrita em 1970 e ainda é o sistema de classificação mais importante e mais utilizado nos estudos

clínicos. Este autor divide as osteomielites de acordo com sua fisiopatologia e de acordo com o tempo de evolução da infecção.

Baseadas na fisiopatologia, as infecções são classificadas em três grupos: osteomielite hematogênica, osteomielite secundária a um foco de infecção contígua e osteomielite associada a insuficiência vascular periférica. Baseadas no tempo de evolução, as infecções são divididas em osteomielites agudas (episódios iniciais) e osteomielites crônicas (recorrências). O autor não determina um tempo de evolução que separe os casos crônicos dos casos agudos. Um resumo é apresentado na tabela 01.

Tabela 01 – Classificação das osteomielites segundo Waldvogel

Mecanismo de infecção óssea	Características
Hematogênica	Secundária ao transporte bacteriano pelo sangue. Maioria das infecções nas crianças
Por contiguidade	Inoculação bacteriana através de um foco adjacente. Ex.: Osteomielites pós-traumáticas, infecções de prótese
Associada a insuficiência vascular	Infecções em pacientes com pés diabéticos, hanseníase, insuficiência vascular periférica
Tempo de infecção	Características
Aguda	Episódios iniciais de osteomielite. Edema, formação de pus, congestão vascular, trombose de pequenos vasos
Crônica	Recidivas de casos agudos. Grandes áreas de isquemia, necrose e sequestro ósseo

FONTE: Waldvogel FA, et al. N Engl J Med. 1970.

A classificação de Cierny e Mader⁴⁹ foi descrita em 1984 na tentativa de abordar aspectos cirúrgicos que influenciam a evolução das osteomielites e que não haviam sido contemplados em classificações anteriores. Divide as osteomielites de acordo com a anatomia do osso acometido e com fatores fisiológicos do hospedeiro.

Os autores descrevem quatro estágios anatômicos de acordo com o acometimento ósseo encontrado e três tipos de hospedeiro, a depender das condições clínicas do paciente, definindo 12 estágios clínicos diferentes de doença. Cada estágio tem uma recomendação distinta com relação ao tratamento e ao prognóstico e prevê que alguns pacientes não devem receber tratamento se tiverem uma condição clínica ruim.

Esta classificação é mais utilizada para o planejamento cirúrgico de pacientes com osteomielite crônica, sendo pouco utilizada na prática clínica pela sua complexidade de utilização. Foi elaborada visando principalmente a infecção em ossos longos. Um resumo é apresentado na tabela 02.

Tabela 02 – Classificação das osteomielites segundo Cierny e Mader

Estágio anatômico	Características
1 – Medular	Infecção restrita à medular óssea
2 – Superficial	Infecção restrita à cortical óssea
3 – Localizada	Infecção com margens bem definidas e estabilidade óssea preservada
4 – Difusa	Infecção acometendo toda a circunferência óssea, com instabilidade antes ou após o desbridamento
Classificação do hospedeiro	Características
A – Hospedeiro normal	Paciente sem comorbidades
BI – Comprometimento local	Tabagismo, linfedema crônico, estase venosa, arterite, grandes cicatrizes, fibrose por radioterapia
Bs – Comprometimento sistêmico	Diabetes mellitus, desnutrição, insuficiência renal ou hepática, hipoxemia crônica, neoplasias, extremos de idade
C – Condições clínicas precárias	Tratamento cirúrgico será mais mórbido que a própria osteomielite

FONTE: Cierny G, et al. Contemp Orthop. 1985.

Lima e Zumiotti⁵⁰ sugerem uma classificação baseada na proposta por Waldvogel, mas modificada para uma maior aplicabilidade clínica. As osteomielites são classificadas como hematogênica, por contiguidade e osteomielite da coluna vertebral a depender da localização e do mecanismo

de infecção óssea, e subdividas como agudas ou crônicas de acordo com o tempo de evolução dos sintomas. Nesta classificação, o termo osteomielite por contiguidade inclui as osteomielites pós-traumáticas, que são ainda divididas em osteomielites pós-operatórias e pós-fraturas expostas. É a classificação atualmente adotada no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Um resumo é apresentado na tabela 03.

Tabela 03 – Classificação das osteomielites segundo Lima e Zumiotti

Mecanismo de infecção óssea	Características
Hematogênica	Secundária ao transporte bacteriano pelo sangue. Maioria das infecções nas crianças
Por contiguidade	Inoculação bacteriana secundária a uma infecção de partes moles adjacentes.
Pós-traumáticas	Inoculação bacteriana diretamente no foco de fratura. Inclui as osteomielites pós-fraturas expostas e pós-operatórias
Osteomielite da coluna vertebral	Frequentemente por disseminação hematogênica. Disco vertebral pouco vascularizado dificulta o tratamento
Tempo de infecção	Características
Aguda	Episódios iniciais de osteomielite, com menos de quatro semanas de evolução
Crônica	Casos com mais de quatro semanas de evolução, em geral recidivas de casos agudos

FONTE: Lima ALLM, et al. Acta Ortop Bras. 1999.

3. OBJETIVOS

Objetivo primário: Caracterização clínica e microbiológica dos episódios de osteomielites causadas por bacilos Gram-negativos, atendidos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009.

Objetivo secundário: Determinação das diferenças evolutivas e dos fatores de risco associados às osteomielites causadas por bacilos Gram-negativos, quando comparadas às osteomielites causadas por *Staphylococcus aureus*.

4. MÉTODOS

4.1. Aspectos éticos

A realização deste estudo foi aprovada pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa da diretoria clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, registrado sob o protocolo de pesquisa número 1087/09.

4.2. Inclusão de pacientes

Para esta análise comparativa, realizou-se a busca retrospectiva de casos utilizando o Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH), que permite o levantamento dos resultados de culturas com resultado positivo dentre todos os espécimes clínicos enviados à seção de microbiologia da divisão de laboratório central (DLC) do HC - FMUSP, de acordo com o instituto ou enfermaria de interesse e de acordo com o período de tempo estipulado. Como relatório inicial, este sistema forneceu uma lista com todas as culturas positivas, em qualquer amostra clínica, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009.

Em uma seleção preliminar, foram incluídas apenas culturas provenientes de amostras de osso ou aspirado de canal medular, sendo excluídas todas as outras amostras. Dentre os pacientes que possuíam mais de uma amostra clínica com resultado positivo neste período, foi incluído

apenas o primeiro resultado de cultura positiva. A partir desta seleção, os casos foram divididos em dois grupos: grupo *Staphylococcus aureus* (SA) e grupo bacilos Gram-negativos (BGN).

No grupo SA, foram incluídos apenas casos com culturas positivas para *Staphylococcus aureus* como único agente isolado. Foram excluídos os pacientes que apresentaram crescimento de quaisquer outras bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas, como as pertencentes aos gêneros *Streptococcus*, *Enterococcus* ou outras espécies de *Staphylococcus*.

No grupo BGN, foram incluídos apenas pacientes com culturas positivas para bactérias Gram-negativas, admitidas aqui as culturas com o crescimento de mais de um BGN. Foram excluídos deste grupo casos com crescimento conjunto de quaisquer outras bactérias Gram-positivas.

A revisão dos prontuários de 234 pacientes foi realizado, sendo 112 pacientes pertencentes ao grupo SA e 122 pacientes pertencentes ao grupo BGN. Todos os pacientes tiveram os resultados das culturas apontadas pelo SIGH revisadas de acordo com as anotações do prontuário médico. As culturas colhidas durante a primeira limpeza cirúrgica nos casos de fraturas expostas foram consideradas colonizantes e excluídas desta análise.

No grupo SA, 23 pacientes foram excluídos, pelos seguintes motivos: 14 por apresentarem cultura positiva fora do período estipulado, quatro pacientes por terem culturas consideradas como colonização e cinco pacientes por não ter sido possível o acesso ao prontuário.

No grupo BGN, 21 pacientes foram excluídos: nove por apresentarem cultura positiva fora do período estipulado, seis pacientes por terem culturas

consideradas como colonização e seis pacientes por não ter sido possível o acesso ao prontuário.

Após as exclusões descritas, foram incluídos os dados de 89 pacientes no grupo SA e 101 pacientes no grupo BGN, totalizando 190 pacientes que preenchem os critérios de inclusão, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009.

4.3 Coleta de dados

Os dados epidemiológicos dos pacientes incluídos foram obtidos com a revisão individual dos prontuários e o levantamento das culturas microbiológicas foi novamente realizado utilizando-se o sistema HC-MED, que disponibiliza resultados de exames obtidos desde o ano 2000.

4.3.1 Classificação das osteomielites

A classificação das osteomielites seguiu a proposição de Lima e Zumioti⁵⁰. Para este estudo, dividimos as osteomielites em aguda hematogênica, aguda pós-fratura exposta, aguda pós-operatória e osteomielite crônica.

4.3.2 Classificação das fraturas expostas

A classificação das fraturas expostas seguiu a proposição de Gustilo e Anderson⁵¹, modificada por Gustilo, Mendoza e Willians⁵². Estes autores correlacionam a gravidade da fratura exposta com a chance de infecção do foco de fratura, descrevendo taxas crescentes de infecção quanto maior a complexidade da fratura. As fraturas expostas são divididas em três graus baseados na gravidade da lesão óssea, na quantificação da perda de partes moles e no grau de contaminação local. As fratura mais complexas, do tipo III, ainda são subdivididas em A, B e C a depender da necessidade de reparo do revestimento cutâneo ou da presença de lesão vascular associada. Um resumo é apresentado na tabela 04.

Tabela 04 – Classificação das fraturas expostas segundo Gustilo

TIPO	EXTENSÃO DA FERIDA	GRAU DE CONTAMINAÇÃO	LESÃO DAS PARTES MOLES	LESÃO ÓSSEA
I	Menor que 1 cm de comprimento	Baixo	Mínima	Mínima cominuição
II	Maior que 1 cm de comprimento	Moderado	Moderada, algum dano muscular	Moderada cominuição
III A	Usualmente maior que 10 cm de comprimento	Alto	Grande, com esmagamento	Usualmente cominuta, cobertura com partes moles possível
III B	Usualmente maior que 10 cm de comprimento	Alto	Grave perda da cobertura das partes moles	Cobertura óssea muito pobre, usualmente requer reconstrução cirúrgica
III C	Usualmente maior que 10 cm de comprimento	Alto	Grave perda da cobertura das partes moles e lesão vascular que requer reparação	Cobertura óssea muito pobre, usualmente requer reconstrução

FONTE: Gustilo RB, et al. J Trauma. 1984.

4.3.3 Avaliação clínica

Para possibilitar uma análise de dados mais efetiva, os sinais e/ou sintomas de infecção apresentados pelos pacientes no momento do diagnóstico de osteomielite foram divididos em quatro grupos:

- Dor local
- Hiperemia
- Fistulização
- Incapacidade funcional

4.3.4 Comorbidades

As comorbidades associadas a um maior risco de infecção em geral, como diabetes mellitus, imunossupressão, presença de neoplasias, insuficiência vascular periférica e infecção pelo vírus HIV tiveram sua prevalência medida em cada grupo.

Da mesma forma, os hábitos e vícios implicados em uma maior ocorrência de infecções, como tabagismo, alcoolismo e uso de drogas injetáveis ilícitas foram analisados. Os dados foram levantados manualmente com ficha específica, descrita nos anexos deste texto.

4.3.5 Avaliação das úlceras neuropáticas

As infecções nos pacientes com úlceras neuropáticas nos membros inferiores foram analisadas seguindo a classificação do consenso internacional em infecção de pé diabético⁵³, mostrada no tabela 05. Esta

classificação leva em consideração o tamanho do ferimento e o grau de comprometimento sistêmico do paciente.

Tabela 05 – Classificação das infecções em pé diabético segundo o consenso internacional de infecção em pés diabéticos (PEDIS)

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	GRAVIDADE DA INFECÇÃO	GRAU (PEDIS)
Ferida sem inflamação ou secreção	NÃO INFECTADAS	1
2 ou mais sinais de inflamação, celulites ao redor com < 2 cm, infecção limitada a pele e subcutâneo	LEVE	2
Celulite > 2 cm, linfangite, comprometimento da fáscia, tendões, articulações, osso, abscessos profundos	MODERADA	3
Infecção extensa em paciente com instabilidade hemodinâmica, toxemia ou distúrbio metabólico	GRAVE	4

FONTE: Schaper NC. Diabetes Metab Res Rev. 2004.

4.3.6 Exames laboratoriais

O leucograma e as provas de atividade inflamatória foram avaliados em quatro etapas do seguimento: no momento da admissão hospitalar, à alta, após três meses e após seis meses da alta hospitalar. A frequência de sua realização em cada período também foi avaliada.

4.3.7 Avaliação de risco cirúrgico

A gravidade do quadro clínico de cada paciente foi avaliada utilizando-se a classificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologistas⁵⁴ (sigla em inglês ASA), e comparada entre os dois grupos.

4.3.8 Aspectos cirúrgicos

O número de cirurgias necessárias para o tratamento da osteomielite, durante a mesma internação em que este diagnóstico foi realizado, também foi avaliado. As limpezas cirúrgicas iniciais de fraturas expostas não foram valorizadas. Além disso, a necessidade de reparo do revestimento cutâneo nos casos que se apresentavam com cobertura óssea deficiente foi avaliada.

4.3.9 Infecções associadas a serviços de saúde

Infecção associada a serviços de saúde foi definida como aquela que ocorre em pacientes que atendam a pelo menos uma das seguintes condições: pacientes institucionalizados, sob cuidados de saúde em domicílio, realização de quimioterapia ou hemodiálise nos últimos 30 dias, internação maior que 2 dias nos últimos 3 meses⁵⁵.

4.3.10 Avaliação microbiológica

Apenas os resultados de culturas obtidas a partir de amostras de osso ou aspirado de canal medular foram incluídas neste estudo. A coleta destes materiais segue protocolo gerenciado da instituição, sendo realizada em

centro cirúrgico sob técnica asséptica, inclusive nas biópsias ósseas percutâneas.

Todas as amostras foram encaminhadas à seção de microbiologia da divisão de laboratório central do HC-FMUSP em frascos contendo meio de cultura com tioglicolato, possibilitando um maior tempo de viabilidade das bactérias até a semeadura em meios adequados.

Os testes de sensibilidade foram realizados na maioria dos casos por meio de métodos automatizados com o aparelho Vitek-1; em uma porcentagem menor, utilizou-se a técnica de disco-difusão. Quando necessária, a determinação da concentração inibitória mínima foi realizada com o uso de métodos automatizados ou por “e-test”, sendo apresentados de acordo com os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) vigentes à época⁵⁶.

4.3.11 Seguimento radiográfico

O seguimento radiográfico foi realizado com a utilização de radiografias simples das regiões acometidas e foi avaliado em quatro momentos distintos, com uma tolerância de 30 dias:

- Admissão hospitalar
- Alta hospitalar
- Após três meses da alta hospitalar
- Após seis meses da alta hospitalar

Os achados foram descritos de acordo com a presença de sinais sugestivos de osteomielite e divididos em quatro grupos:

- Radiografia normal
- Levantamento periosteal
- Sequestro ósseo
- Soltura do material de síntese

4.3.12 Desfechos

O seguimento de cada paciente teve início na internação hospitalar em que ocorreu a primeira amostra de cultura positiva e ocorreu por seis meses após a alta hospitalar. Após estes seis meses de seguimento, cinco desfechos clínicos foram analisados:

- Doença em remissão: definida como ausência de sinais e sintomas de infecção local, tais como hiperemia, saída de secreção pela ferida operatória, febre ou sintomas de bacteremia; radiografia sem sinais de osteomielite e, quando disponível, provas de atividade inflamatória normais
- Amputação do membro afetado: definido como amputação relacionada à osteomielite
- Recidiva clínica da infecção: definida como retorno dos sintomas ou sinais em até seis meses da alta hospitalar
- Óbito: definido como óbito relacionado à osteomielite
- Perda de seguimento: definido como abandono do seguimento ambulatorial ou falta de anotação em prontuário

Todos os óbitos encontrados neste estudo aconteceram em decorrência de complicações associadas diretamente à osteomielite ou ao seu tratamento. Nos casos em que não foram encontradas anotações em prontuário ou em que a perda de seguimento estava documentada no prontuário médico foram considerados como perda de seguimento, e os dados do paciente foram incluídos até a data da última consulta médica.

4.4. Análise estatística

Para responder aos objetivos do estudo, a análise estatística dos dados foi realizada de modo a comparar as variáveis de interesse entre os dois grupos.

Para comparar as variáveis categóricas, foram utilizados os Testes de Qui-Quadrado, Razão de Verossimilhança ou Exato de Fisher. Para comparar as variáveis contínuas, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA). A caracterização clínica e microbiológica dos casos foi feita com uso de frequência e percentual.

Foi utilizado um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$). Todos os cálculos estatísticos foram realizados com o uso do software SAS®, versão 9.1.3.

5. RESULTADOS

5.1 Características clínicas

Os dados epidemiológicos de todos os pacientes incluídos no estudo estão apresentados na tabela 06. Os grupos que apresentam diferença estatisticamente significativa apresentam o p-valor sublinhado e em negrito.

Tabela 06 – Características demográficas de 190 pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN(101)	SA(89)	
Idade (anos)			
Média (DP)	44,3 (19,3)	43,4 (17,8)	0,7473
Mediana	42	41	
Mínimo - Máximo	1 - 88	5 - 80	
Faixa etária – n (%)			
0 a 19 anos	8 (7,9%)	7 (7,9%)	0,9829
20 a 39 anos	40 (39,6%)	33 (37,1%)	
40 a 59 anos	29 (28,7%)	26 (29,2%)	
Mais de 60 anos	24 (23,8%)	23 (25,8%)	
Gênero – n (%)			
Masculino	64 (63,4%)	70 (78,7%)	<u>0,0318</u>
Feminino	37 (36,6%)	19 (21,3%)	
Sintomatologia da infecção – n (%)			
Fistulização	70 (69,3%)	53 (59,6%)	0,3342
Dor	20 (19,8%)	20 (22,5%)	
Hiperemia local	7 (6,9%)	13 (14,6%)	
Incapacidade funcional	4 (4%)	3 (3,4%)	
Classificação da osteomielite			
Aguda hematogênica	0 (0%)	3 (3,4%)	DNS
Aguda pós-operatória	24 (23,8%)	31 (34,8%)	DNS
Aguda pós-fratura exposta	33 (32,7%)	13 (14,6%)	<u>0,0039</u>
Crônica	44 (43,6%)	42 (47,2%)	DNS
Segmento afetado			
Membros inferiores	72 (71,3%)	58 (65,2%)	DNS
Membros superiores	8 (7,9%)	8 (9%)	DNS
Coluna	7 (6,9%)	21 (23,6%)	<u>0,0008</u>
Quadril	14 (13,9%)	2 (2,2%)	<u>0,0008</u>

Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos na distribuição de gênero. O grupo BGN apresentou menor percentual de pacientes do sexo masculino que o grupo SA.

Quanto à classificação da osteomielite, os pacientes do grupo BGN apresentaram maior percentual de osteomielite aguda pós fratura exposta.

Ainda, há diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao segmento afetado. Os pacientes do grupo BGN apresentaram percentual maior de osteomielite localizada no quadril, enquanto os pacientes do grupo SA apresentaram maior percentual de infecção localizada na coluna. Para maior detalhamento estatístico, consultar o anexo 3, tabela 19.

A tabela 07 relaciona os pacientes com diagnóstico de osteomielite em qualquer estágio e que apresentavam antecedente de fratura exposta, assim como a classificação das fraturas exposta segundo a proposta por Gustilo⁵².

Tabela 07 – Frequência e classificação das fraturas expostas nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Fratura exposta – n (%)	36 (35,6%)	16 (18%)	0,0064
Classificação de Gustilo			
1	5 (13,8%)	3 (18,7%)	0,3179
2	12 (33,3%)	7 (43,7%)	
3A	10 (27,7%)	5 (31,2%)	
3B	7 (19,4%)	0 (0%)	
3C	2 (5,5%)	1 (6,2%)	

Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à classificação das fraturas expostas. O grupo BGN apresentou um percentual maior de pacientes com fraturas expostas que o grupo SA. Não há diferença entre os grupos em relação à classificação das fraturas expostas.

Os dados relacionados ao tempo de sintomatologia dos pacientes, ao período de internação e à duração do tratamento estão demonstrados na tabela 08.

Tabela 08 – Variáveis temporais relacionadas ao tratamento dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Dias com sintomas de infecção			
Média (DP)	702,2 (1804,9)	385,7 (1018,2)	0,1793
Mediana	65	30	
Mínimo - Máximo	1 - 11680	1 - 5400	
Dias de internação			
Média (DP)	50,2 (42,5)	36,1 (31,6)	0,0114
Mediana	41	24	
Mínimo - Máximo	1 - 210	1 - 155	
Dias de internação até a primeira cultura positiva			
Média (DP)	17,8 (19,5)	9,6 (10,5)	0,0042
Mediana	10	6,5	
Mínimo - Máximo	1 - 108	1 - 45	
Dias de antibiótico durante a internação			
Média (DP)	44,6 (35,5)	34,2 (30,3)	0,0329
Mediana	40	24	
Mínimo - Máximo	1 - 176	1 - 155	
Dias de antibiótico ambulatorial			
Média (DP)	82,9 (61,8)	76,7 (67,5)	0,5899
Mediana	99	42	
Mínimo - Máximo	4 - 180	14 - 200	

Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo de tratamento antimicrobiano durante a internação. O grupo BGN apresentou um tempo de tratamento maior que o grupo SA.

Da mesma maneira, há diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo de internação e ao tempo para a obtenção da primeira cultura positiva. Os pacientes do grupo BGN apresentaram maior tempo de internação e maior tempo para a obtenção da primeira cultura positiva.

A tabela 09 mostra o número de procedimentos cirúrgicos e a frequência do uso de reparo do revestimento cutâneo (enxertos de pele e retalhos músculo-cutâneos). A classificação pré-operatória de risco cirúrgico é mostrada na tabela 10.

Tabela 09 – Tratamento cirúrgico dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Número de procedimentos cirúrgicos			
Média (DP)	3,41 (3,03)	2,47 (2,2)	0,0173
Mediana	2	2	
Mínimo - Máximo	1 - 13	1 - 12	
Reparo do revestimento cutâneo - n (%)	31 (30,7%)	9 (10,1%)	0,0005

Tabela 10 – Classificação pré-operatória de risco cirúrgico dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Classificação de risco cirúrgico			
ASA 1	49 (48,5%)	51 (57,3%)	0,4796
ASA 2	48 (47,5%)	34 (38,2%)	
ASA 3	4 (4%)	4 (4,5%)	

Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tratamento cirúrgico. O grupo BGN apresentou maior número de procedimentos cirúrgicos e maior utilização de reparo do revestimento cutâneo quando comparado ao grupo SA. Não houve diferença entre os grupos quanto à classificação de risco pré-operatório.

A tabela 11 mostra as comorbidades apresentadas pelos pacientes no momento da admissão hospitalar.

Tabela 11 – Comorbidades apresentadas pelos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Insuficiência vascular periférica	0 (0%)	1 (1,1%)	-
Alcoolismo	6 (5,9%)	9 (10,1%)	0,2873
Diabetes mellitus	8 (7,9%)	10 (11,2%)	0,4362
Neoplasia em atividade	1 (1%)	7 (7,9%)	<u>0,0267</u>
Infecção pelo HIV	0 (0%)	1 (1,1%)	-
Uso de drogas injetáveis	1 (1%)	1 (1,1%)	-
Infecção associada a serviços de saúde	49 (48,5%)	54 (60,7%)	0,0932
Infecção do trato urinário	3 (3%)	3 (3,4%)	1,0000
Uso de imunossupressores	2 (2%)	1 (1,1%)	-
Cirurgia ortopédica prévia	63 (62,4%)	80 (89,9%)	<u><0,005</u>
Tabagismo	17 (16,8%)	19 (21,3%)	0,4279

Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O grupo SA apresentou maior percentual de cirurgias ortopédicas prévias e maior percentual de neoplasias associadas à osteomielite.

Cinco pacientes com úlceras neuropáticas dos membros inferiores foram incluídos no estudo. A tabela 12 mostra a frequência de infecção em pacientes com pé diabético e a sua classificação.

Tabela 12 – Osteomielite em pacientes com pé diabético atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Infecção em pé diabético	3 (3%)	2 (2,2%)	1,0000
Classificação do IDSA			
PEDIS 2	2 (66,7%)	0 (0%)	
PEDIS 3	1 (33,3%)	1 (50%)	
PEDIS 4	0 (0%)	1 (50%)	

Não houve diferença estatística entre os grupos.

A tabela 13 mostra os desfechos possíveis para os pacientes com osteomielite, analisados seis meses após a alta hospitalar.

Tabela 13 – Desfechos apresentados pelos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009, seis meses após a alta hospitalar

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Desfechos após 6 meses de seguimento			
Remissão clínica	61 (60,4%)	46 (51,7%)	0,7661
Amputação	7 (6,9%)	9 (10,1%)	
Recidiva	19 (18,8%)	19 (21,3%)	
Óbito	5 (5%)	4 (4,5%)	
Perda seguimento	9 (8,9%)	11 (12,4%)	

Não houve diferença estatística entre os desfechos nos dois grupos analisados.

Os resultados das radiografias realizadas durante o seguimento dos pacientes são mostrados na tabela 14.

Tabela 14 – Seguimento radiológico dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN (101)	SA (89)	
Radiografia inicial - n(%)			
Normal	78 (79,6%)	72 (80,9%)	0,4336
Edema periosteal	0 (0%)	0 (0%)	
Sequestro ósseo	11 (11,2%)	7 (7,9%)	
Soltura material síntese	8 (8,2%)	6 (6,7%)	
Total realizado	97 (96%)	85 (95%)	
Radiografia à alta			
Normal	88 (94,6%)	80 (93%)	-
Edema periosteal	0 (0%)	0 (0%)	
Sequestro ósseo	3 (3,2%)	0 (0%)	
Soltura material síntese	0 (0%)	0 (0%)	
Total realizado	91 (90%)	80 (89%)	
Radiografia após 3 meses			
Normal	80 (88,9%)	67 (85,9%)	0,6963
Edema periosteal	0 (0%)	0 (0%)	
Sequestro ósseo	3 (3,3%)	2 (2,6%)	
Soltura material síntese	0 (0%)	0 (0%)	
Total realizado	83 (82%)	69 (77%)	
Radiografia após 6 meses			
Normal	74 (83,1%)	65 (85,5%)	-
Edema periosteal	1 (1,1%)	0 (0%)	
Sequestro ósseo	7 (7,9%)	1 (1,3%)	
Soltura material síntese	0 (0%)	1 (1,3%)	
Total realizado	82 (81%)	67 (75%)	

A análise estatística não foi realizada em todos os períodos de tempo pela baixa ocorrência de alguns resultados. Nos períodos em que foi possível a comparação, não houve diferença estatística entre os grupos.

As tabelas 15, 16 e 17 mostram a evolução das provas de atividade inflamatória ao longo do tratamento, respectivamente do leucograma, da proteína C reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VHS).

Tabela 15 – Evolução do leucograma (cel/mm³) dos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Leucograma inicial			
Média (DP)	10687 (4517)	10110 (4724)	0,4197
Mediana	9400	9230	
Mínimo - Máximo	3470 - 25150	2860 - 29330	
Total	91	77	
Leucograma à alta			
Média (DP)	8409 (7903)	8086 (4612)	0,7885
Mediana	7155	7220	
Mínimo - Máximo	1200 - 64000	1200 - 25560	
Total	58	58	
Leucograma após 3 meses			
Média (DP)	6770 (2751)	7999 (3854)	0,1780
Mediana	6500	7060	
Mínimo - Máximo	5 - 12360	4000 - 22540	
Total	28	27	
Leucograma após 6 meses			
Média (DP)	8804 (4049)	8272 (3517)	0,6405
Mediana	8250	7700	
Mínimo - Máximo	4390 - 19920	3980 - 20696	
Total	25	21	

Tabela 16 – Evolução da proteína C reativa (PCR - mg/L) nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
PCR inicial			
Média (DP)	96,4 (127,4)	82,1 (86)	0,6466
Mediana	46	48	
Mínimo - Máximo	1 - 549	2 - 344	
Total	20	27	
PCR à alta hospitalar			
Média (DP)	39,4 (60,8)	20,0 (27,2)	0,3091
Mediana	20	8	
Mínimo - Máximo	1 - 215	1 - 97	
Total	12	13	
PCR após 3 meses			
Média (DP)	14,3 (17,8)	14,5 (25,8)	0,9804
Mediana	7	4	
Mínimo - Máximo	1 - 58	1 - 96	
Total	10	13	
PCR após 6 meses			
Média (DP)	31,8 (30,6)	24,7 (38,2)	0,6061
Mediana	29	8	
Mínimo - Máximo	1 - 79	1 - 140	
Total	12	15	

Tabela 17 – Evolução da velocidade de hemossedimentação (VHS - mm) nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
VHS inicial			
Média (DP)	44,5 (41,2)	60,7 (37,1)	0,2112
Mediana	30	58,5	
Mínimo - Máximo	2 - 109	2 - 119	
Total	15	24	
VHS à alta hospitalar			
Média (DP)	26,5 (26,8)	48,8 (33,7)	0,3830
Mediana	19	53	
Mínimo - Máximo	4 - 89	7 - 89	
Total	12	10	
VHS após 3 meses			
Média (DP)	17,4 (18,4)	23,5 (26,9)	0,6143
Mediana	10	14,5	
Mínimo - Máximo	3 - 53	2 - 92	
Total	7	10	
VHS após 6 meses			
Média (DP)	26,5 (21,7)	28 (35,8)	0,9296
Mediana	16	17	
Mínimo - Máximo	4 - 56	2 - 103	
Total	7	7	

Não houve diferença significativa entre os grupos. Destaca-se a baixa frequência de realização das provas de atividade inflamatória para acompanhar o tratamento destes pacientes.

5.2 Características microbiológicas

Dos 101 pacientes do grupo BGN, 81 tiveram osteomielite causada por apenas um agente bacteriano, 17 tiveram a infecção causada por dois agentes e apenas dois pacientes tiveram infecção por três agentes bacterianos diferentes.

Os agentes isolados nas culturas de osso ou aspirado de canal medular estão agrupados na tabela 18. Foram isolados 121 amostras de bactérias Gram-negativas e 89 amostras de *Staphylococcus aureus*.

Tabela 18 – Distribuição dos agentes isolados em amostras de osso ou canal medular de pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

Agente etiológico	Grupo		Total (N = 210)
	BGN (n = 121)	SA (n = 89)	
<i>Enterobacter spp</i>	30 (24.7%)	-	30 (14.2%)
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	26 (21.4%)	-	26 (12.3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (19.8%)	-	24 (11.4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (8.2%)	-	10 (4.7%)
<i>Serratia marcescens</i>	8 (6.6%)	-	8 (3.8%)
<i>Proteus mirabilis</i>	7 (5,7%)	-	7 (3.3%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (4.9%)	-	6 (2.8%)
<i>Providencia stuarti</i>	3 (2.4%)	-	3 (1.4%)
<i>Morganella morganii</i>	3 (2.4%)	-	3 (1.4%)
<i>Stenotrophomonas matophila</i>	2 (1.6%)	-	2 (0.9%)
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1 (0.8%)	-	1 (0.4%)
<i>Pantoea agglomerans</i>	1 (0.8%)	-	1 (0.4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	89 (100%)	89 (42.3%)

O perfil de sensibilidade antimicrobiana dos quatro agentes Gram-negativos mais frequentes ($n \geq 10$) e do *Staphylococcus aureus* estão ilustrados nos gráficos 01, 02, 03, 04 e 05.

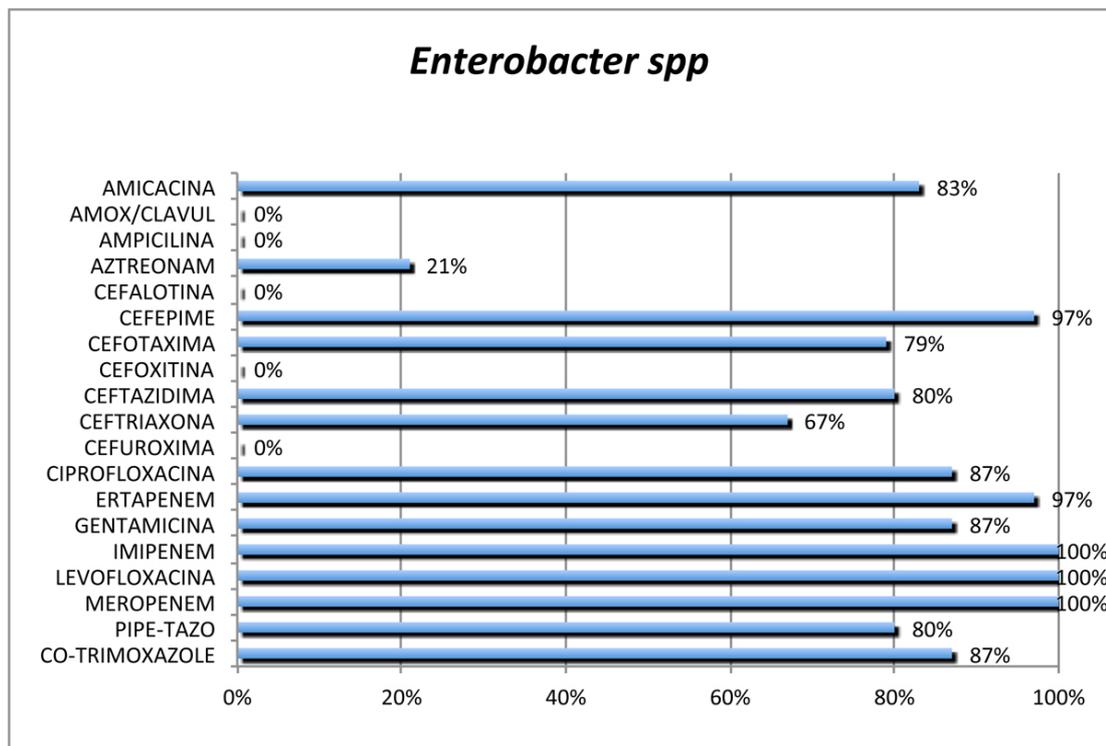
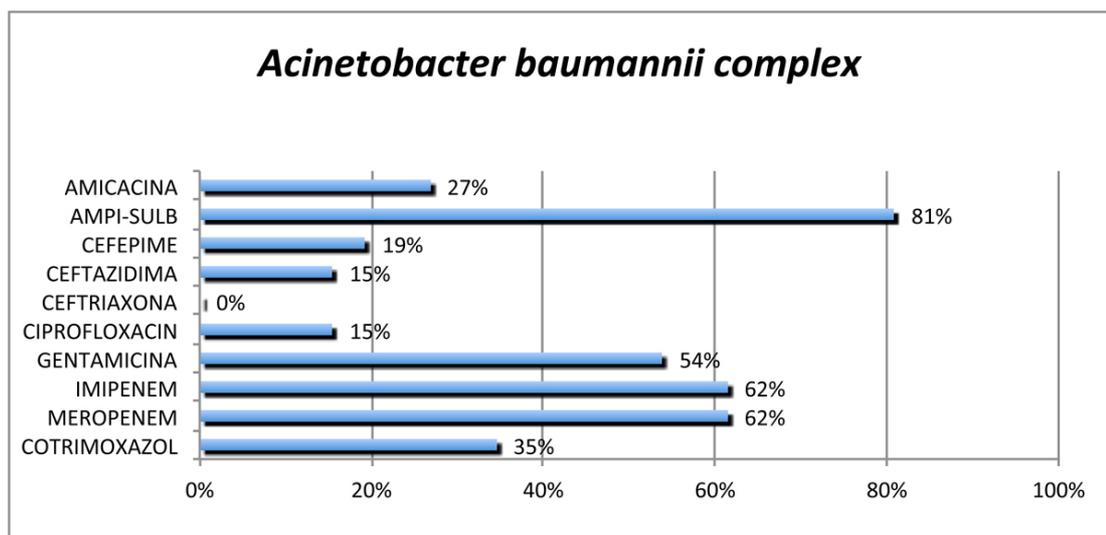
Gráfico 01 - Perfil de sensibilidade de *Enterobacter spp.*Gráfico 02 - Perfil de sensibilidade de *Acinetobacter baumannii complex*

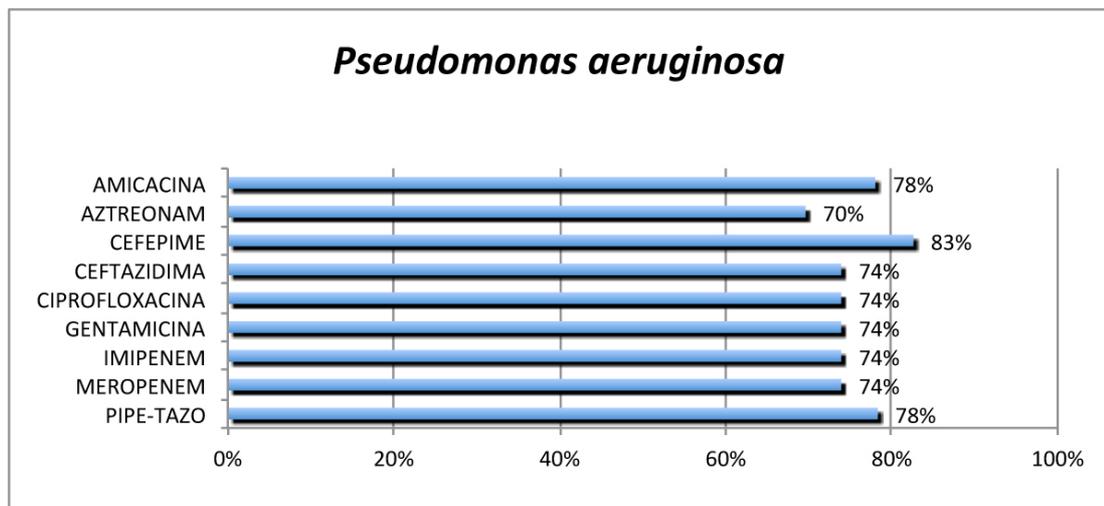
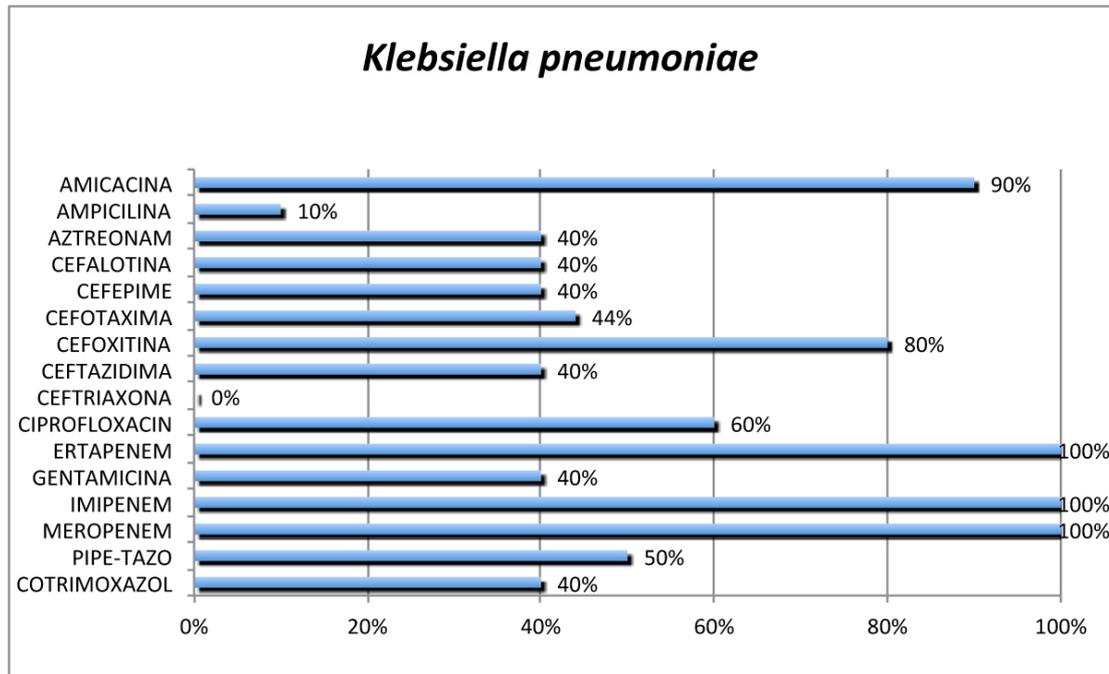
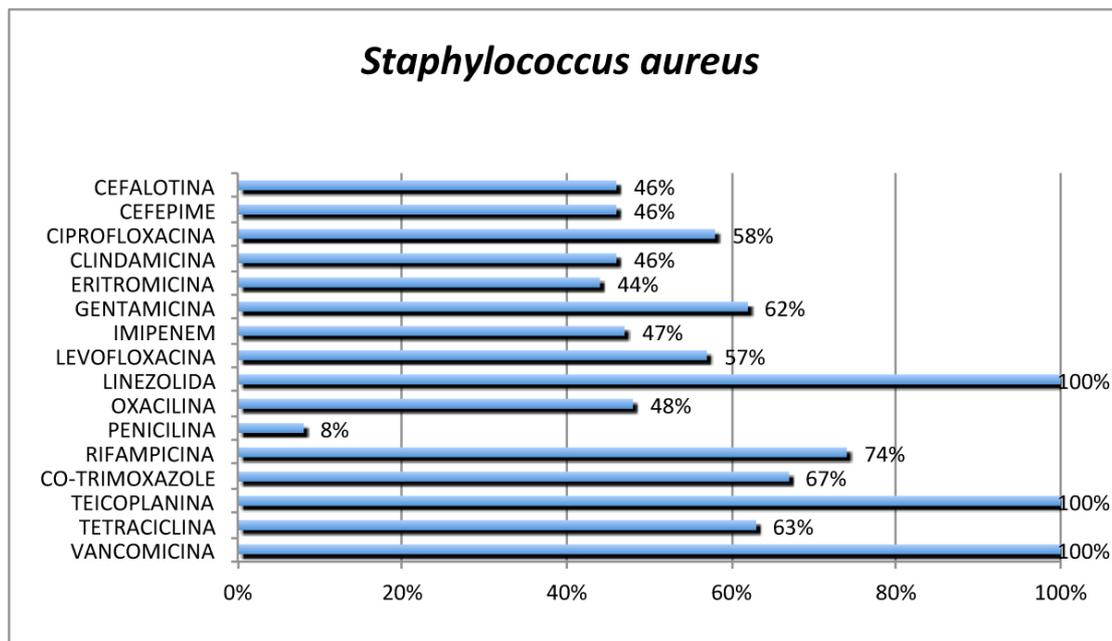
Gráfico 03 - Perfil de sensibilidade de *Pseudomonas aeruginosa*Gráfico 04 - Perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae*

Gráfico 05 - Perfil de sensibilidade de *Staphylococcus aureus*

6. DISCUSSÃO

A ocorrência de infecção óssea em qualquer cenário clínico é sempre um evento acompanhado de alto custo e de grande morbidade. O aumento do número de acidentes de trânsito com traumas de alta energia, o crescente número de cirurgias ortopédicas com uso de próteses articulares e outros implantes, somados à alta complexidade dos tratamentos médicos hospitalares atuais propiciam condições para o desenvolvimento de osteomielite^{28, 29, 57}.

Raríssimos estudos disponíveis na literatura médica realizaram o seguimento de pacientes com diagnóstico específico de osteomielite por bacilos Gram-negativos⁵⁸.

Embora Hsieh et al⁵⁹ tenham avaliado os fatores de risco para o desenvolvimento de infecção em próteses causadas por bacilos Gram-negativos, não possuímos dados que permitam a adequada comparação das informações aqui relatadas.

Em outro contexto, Johnson et al³⁴ avaliaram 35 pacientes com fraturas expostas da tíbia classificadas como tipo III de Gustilo nas guerras do Iraque e do Afeganistão, entre 2003 e 2006. Neste estudo, o *Acinetobacter baumannii* foi o agente mais prevalente nos episódios iniciais de infecção, sendo pouco identificado nas limpezas cirúrgicas subsequentes.

Murphy et al³⁵ avaliaram 107 pacientes com osteomielite crônica relacionada a ferimentos de guerra entre 2006 e 2009 e encontraram ao

menos uma bactéria multirresistente em 55% dos pacientes, sendo que os BGNs foram encontrados em 40% destes casos.

Lima et al⁶⁰ relataram que o *Acinetobacter baumannii* foi o segundo agente mais frequentemente isolado em pacientes com fraturas expostas dos tipos II e III de Gustilo entre 2003 e 2008, sendo a maioria dos isolados multirresistentes.

O presente estudo aponta a predominância de osteomielites por BGNs em pacientes jovens e do sexo masculino, com osteomielites crônicas e agudas pós fraturas expostas, principalmente dos membros inferiores, e que manifestaram a fistulização da região acometida como sintoma principal no momento do diagnóstico.

Embora o local mais afetado pela osteomielite nos dois grupos tenha sido os membros inferiores, houve um número significativamente maior de pacientes do grupo BGN com osteomielite do quadril. Podemos atribuir este achado pela maior frequência destes agentes como causadores de infecção do trato urinário, do trato gastrointestinal e por serem colonizantes frequentes da região perineal.

Os pacientes do grupo BGN estão estatisticamente relacionados a casos de osteomielite aguda pós fratura exposta, enquanto os pacientes do grupo SA apresentam correlação estatística com os casos de osteomielite aguda pós-operatória.

A ausência de infecções de disseminação hematogênica reforça a importância dos ambientes hospitalares e dos traumas graves como fatores predisponentes à osteomielite nesta população.

Os profissionais de saúde envolvidos na assistência a pacientes com osteomielite devem prestar atenção especial àqueles que possuem antecedente de fratura exposta.

Nosso estudo mostra que os bacilos Gram-negativos são especialmente encontrados nesta população, e valorizar estes agentes desde o início do tratamento pode implicar em um maior sucesso terapêutico.

Segundo Norden⁶¹, a dor é um sintoma cardinal nos pacientes com infecção óssea, e este seria o principal sintoma inicial esperado. Na população estudada, a fistulização foi o sintoma mais frequentemente encontrado, embora tenhamos como variável de confusão o fato de essas informações terem sido registradas em prontuário pelos médicos e talvez não representem o principal sintoma percebido pelo paciente. Mesmo com esta possível variável de confusão, uma ferida operatória exsudativa deve chamar a atenção para um caso de infecção, em qualquer estágio de evolução.

Um dos principais avanços no manejo das lesões de partes moles complexas associadas à exposição óssea é o reparo do revestimento cutâneo com cobertura do foco de fratura, realizado após o desbridamento cirúrgico sequencial^{62, 63}. Nestes casos, o risco de infecção é diretamente proporcional à extensão da perda de partes moles se não houver o devido reparo do revestimento cutâneo.

Gustilo et al⁵² demonstraram que o risco de infecção é diretamente proporcional à gravidade do trauma ortopédico e à perda de partes moles

adjacentes às fraturas expostas. De acordo com a perda de partes moles ou lesão vascular associada, este autor relatou uma taxa de infecção de até 52%, com 40% de amputações nas fraturas do tipo IIIC

Nosso estudo identificou cerca de 40% dos casos de osteomielite como secundários a fraturas expostas, compatível com a distribuição das infecções encontradas por Gustillo na revisão de sua classificação⁵².

Os pacientes do grupo BGN apresentaram um tempo de internação hospitalar significativamente maior, antibioticoterapia mais prolongada e maior tempo para obtenção da primeira cultura positiva quando comparados ao grupo SA. Ainda, apresentaram um maior número de procedimentos cirúrgicos e maior frequência de reparo da cobertura cutânea com a utilização de retalhos músculo-cutâneos.

Com esses achados, comparativamente ao grupo SA, podemos inferir uma maior complexidade associada ao tratamento dos pacientes do grupo BGN, já que não houve diferença entre os grupos em relação ao risco cirúrgico pré-operatório.

Encontramos uma baixa ocorrência de comorbidades como diabetes mellitus, insuficiência vascular periférica e neoplasias, o que é conflitante quando comparado à maioria dos estudos que analisaram casos de osteomielite por bacilos Gram-negativos^{28, 59}. Justificamos esta diferença pela predominância de casos secundários a traumas por acidentes de trânsito em pacientes jovens na cidade de São Paulo, população predominante em nosso estudo.

Observamos também uma baixa ocorrência de osteomielite em pacientes com úlceras em pés diabéticos. Esta baixa ocorrência pode ser justificada pelo fato de que no IOT são atendidos apenas os pacientes com a síndrome do pé diabético referenciados a este instituto e que são acompanhados pelos ambulatórios clínicos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Os casos urgentes de infecção em pacientes com pé diabético são atendidos no pronto socorro do Instituto Central do HC – FMUSP e não foram incluídos nesta análise. Não houve nenhum caso de paciente com infecção pelo HIV.

Em nossa casuística, encontramos uma taxa de remissão clínica de aproximadamente 60% em seis meses. É importante salientar que a maioria dos estudos utiliza como critério de cura a resolução dos sintomas por pelo menos dois anos de seguimento, motivo pelo qual optamos pela denominação remissão clínica.

Não possuímos dados na literatura médica que permitam a comparação entre estudos de pacientes com osteomielite por bacilos Gram-negativos, mas alguns autores referem taxas de cura em torno de 80% para infecções por Gram-positivos, com até 25% de taxa de recidiva⁵.

A radiografia simples, sabidamente um exame de grande utilidade na prática clínica, não foi uma ferramenta diagnóstica efetiva neste estudo. Seu alto percentual de resultados negativos em relação à osteomielite mostra as deficiências que este método apresenta na avaliação destes casos. Sua maior utilidade, porém, foi para o diagnóstico inicial e no seguimento de seis meses após a alta hospitalar. Chama a atenção a diminuição da taxa de

realização do exame no decorrer do seguimento, fato que deve ser revisto na instituição para aperfeiçoar a utilização deste exame.

As provas de atividade inflamatória tiveram, em média, uma diminuição dos seus valores ao longo de seis meses de acompanhamento e não houve diferença entre os grupos durante o período avaliado. Estes exames são de fundamental importância para a detecção precoce de uma possível piora infecciosa¹², e o que chama a atenção nos nossos dados é a baixa frequência de sua utilização em todos os períodos analisados. Consideramos esta baixa utilização uma deficiência assistencial dos especialistas envolvidos no manejo destes casos e procuraremos estimular a sua utilização.

Tivemos um grande número de pacientes com osteomielite causada por apenas um agente bacteriano, fato explicado pelo rigor com que se realiza a coleta de culturas no IOT, diminuindo a possibilidade de recuperar um agente que seja apenas colonizante do local abordado.

No grupo BGN, foram isoladas 121 bactérias Gram-negativas, obtidas a partir das culturas de 101 pacientes. No grupo SA, 89 bactérias foram recuperadas das culturas de 89 pacientes. Os quatro principais agentes Gram-negativos foram responsáveis por cerca de 75% dos isolados neste grupo.

As bactérias Gram-negativas não fermentadoras representaram cerca de 40% dos agentes isolados no grupo BGN, ressaltando a dificuldade potencial no tratamento destes agentes pela possibilidade de expressão de múltiplos mecanismos de resistência.

Analisando-se o perfil de sensibilidade dos principais agentes isolados, o *Enterobacter spp.* mostrou sensibilidade preservada para a maioria dos antimicrobianos testados, não configurando grande desafio ao tratamento. Apenas uma cepa mostrou resistência ao ertapenem, mas com sensibilidade preservada aos outros carbapenêmicos.

O *Acinetobacter baumannii* mostrou baixas taxas de sensibilidade a quase todos os antimicrobianos testados. O antibiótico com melhor ação foi a associação ampicilina/sulbactam, que na nossa instituição tem uso reservado para este agente específico. A sensibilidade aos carbapenêmicos esteve presente em 60% das cepas, enquanto os antibióticos disponíveis para uso oral, como a ciprofloxacina, foram efetivos em apenas 15% das cepas testadas.

A *Pseudomonas aeruginosa* manteve cerca de 75% de sensibilidade aos carbapenêmicos, aminoglicosídeos, ciprofloxacina e cefepime, embora alguns isolados apresentassem multirresistência. Na nossa população, este agente mostrou-se sensível também a alguns antimicrobianos disponíveis para uso oral.

A *Klebsiella pneumoniae* também revelou-se um agente com grande dificuldade para o tratamento antibiótico. Embora este agente tenha mostrado sensibilidade aos carbapenêmicos em todas as amostras testadas, a sensibilidade às cefalosporinas de terceira e quarta geração, à ciprofloxacina e à gentamicina foi muito reduzida, dificultando muito o uso desses medicamentos de maneira empírica.

A baixa sensibilidade às cefalosporinas pode ser explicada pela presença de cepas produtoras de betalactamase de espectro estendido – ESBL, em nosso meio. Gales et al⁶⁴ encontraram o fenótipo compatível com ESBL em cerca 50% das cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no Brasil, em um programa de monitorização de resistência bacteriana no período de 2008 a 2010.

O *Staphylococcus aureus* mostrou sensibilidade plena aos glicopeptídeos e à linezolid, não sendo identificada nenhuma amostra com resistência à vancomicina. A oxacilina, porém, mostrou-se eficaz em apenas 50% dos casos. Estes casos incluíam pacientes com infecções de origem comunitária e nosocomial, fato que pode explicar a baixa sensibilidade do *S. aureus* a este antibiótico.

Ainda, o *S. aureus* mostrou baixa taxa de sensibilidade aos antibióticos disponíveis para uso oral, reforçando a necessidade de quebrar um paradigma quase cultural de utilização empírica das cefalosporinas e quinolonas de apresentação oral no tratamento destes casos. O isolamento do agente etiológico deve ser preconizado em todos os casos de osteomielite e o perfil de sensibilidade do *S. aureus* justifica esta conduta com propriedade.

A concentração sérica de um antibiótico é tradicionalmente o principal fator utilizado como parâmetro de eficácia no tratamento das infecções sistêmicas. Porém, para o tratamento das osteomielites, a concentração de um antibiótico no tecido ósseo também é um fator determinante para o sucesso terapêutico. Ressaltamos as diferenças entre a concentração sérica

e tecidual dos antibióticos e a necessidade de conhecer a penetração óssea dos mesmos para auxiliar a escolha adequada do tratamento.

Uma pergunta ainda não respondida na literatura médica e que envolve o tratamento das osteomielites refere-se ao papel da ressecção cirúrgica nas osteomielites crônicas e o comportamento bacteriano nas margens cirúrgicas consideradas viáveis. Como seguimento deste estudo, realizaremos a avaliação das margens ósseas de pacientes submetidos à ressecção segmentar de ossos longos acometidos por infecções crônicas. Utilizaremos para isso técnicas histológicas, microbiológicas e de biologia molecular para identificar a persistência bacteriana no osso após o desbridamento cirúrgico, o que contribuirá para o entendimento da fisiopatologia dessas infecções.

7. CONCLUSÕES

1. Os pacientes portadores de osteomielite por bacilos Gram-negativos eram na sua maioria jovens, do sexo masculino, vítimas de traumas nos membros inferiores e que desenvolveram osteomielite aguda e crônica associadas a fraturas expostas. Os agentes etiológicos predominantes no grupo BGN foram *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*.

2. Os pacientes do grupo BGN necessitaram de um número maior de procedimentos cirúrgicos, utilizaram um número maior de retalhos mio-cutâneos, permaneceram internados por mais tempo, necessitaram de um maior número de dias para o isolamento do agente infeccioso e utilizaram antibioticoterapia por um período de tempo maior, quando comparados aos pacientes do grupo SA.

O antecedente de fratura exposta foi o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteomielite por um bacilo Gram-negativo, quando comparado ao grupo *Staphylococcus aureus*.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Ficha para coleta de dados dos prontuários

NOME / RG:	Nº:
-------------------	------------

Data Admissão Hospitalar:

Data Alta Hospitalar:

Data cultura considerada:

1. Idade: _____
2. Sexo: (M) (F);
3. Segmento afetado: _____
4. Tempo de evolução da doença até internação: _____
5. Tempo de internação: _____
6. Tempo de antibióticos até a coleta da 1.a cultura positiva osso: _____
7. Tempo da internação à primeira cultura positiva no osso: _____
8. Classificação da osteomielite: _____
9. Sinais/Sintomas da infecção: _____
10. Agentes isolados em osso:
 - 1- _____
 - 2- _____
 - 3- _____
 - 4- _____
11. Antibiótico inicial (durante internação)
 - Droga: 1- _____
 - 2- _____
 - 3- _____

4- _____
 - Duração: 1- _____
 2- _____
 3- _____
 4- _____

12. Antibiótico após culturas (durante internação)

- Droga: 1- _____
 2- _____
 3- _____
 - Duração: 1- _____
 2- _____
 3- _____

13. Antibiótico Ambulatorial

- Droga: 1- _____
 2- _____
 3- _____
 - Duração: 1- _____
 2- _____
 3- _____

14. Raio-X do osso afetado:

- Inicial:
 - Alta:
 - 3 meses:
 - 6 meses:

15. Número de procedimentos cirúrgicos p/ tratamento: _____

16. Necessidade de retalho cutâneo ou muscular?

Sim

Não

17. Desfecho 6 meses após o tratamento:

Cura Amputação do membro afetado Recidiva Óbito
 Perda seguimento

18. Infecção em pé diabético?

SIM – Classificação IDSA _____

Não

19. Diabetes mellitus?

Sim

Não

20. Neoplasia?

() Sim () Não

21. HIV?

() Sim () Não

22. Usuário de droga injetável?

() Sim – Tempo? _____ () Não

23. Infecção associada a serviço de saúde?

() Sim () Não

24. ITU hospitalar?

() Sim () Não

25. Uso de imunossuppressores?

() Sim – Nome: _____ () Não

26. Cirurgia ortopédica prévia?

() Sim () Não

27. Tabagismo?

() Sim – Tempo: _____ () Não

28. Doença vascular periférica?

() Sim () Não

29. Alcoolismo?

() Sim () Não

30. Fratura Exposta?

() Sim – Classificação: _____ () Não

31. Infecção Pós-operatória?

() Sim () Não

32. Exames de sangue:

- Inicial: Leucograma _____

Proteína C reativa _____

VHS _____

- Alta: Leucograma _____
 Proteína C reactiva _____
 VHS _____
- 3 meses: Leucograma _____
 Proteína C reactiva _____
 VHS _____
- 6 meses: Leucograma: _____
 Proteína C reactiva _____
 VHS _____

33. Perfil de sensibilidad:

ANTIBIÓTICO	PERFIL		ANTIBIÓTICO	PERFIL
AMICACINA			AMICACINA	
Amoxa-Clavulanato			Amoxa-Clavulanato	
AMPICILINA			AMPICILINA	
Ampi-Sulbactam			Ampi-Sulbactam	
AZTREONAM			AZTREONAM	
Cefalotina			Cefalotina	
CEFEPIME			CEFEPIME	
Cefotaxima			Cefotaxima	
CEFOXITINA			CEFOXITINA	
Ceftazidima			Ceftazidima	
CEFTRIAXONE			CEFTRIAXONE	
Cefuroxima			Cefuroxima	
CIPROFLOXACINA			CIPROFLOXACINA	
Clindamicina			Clindamicina	
ERITROMICINA			ERITROMICINA	
Ertapenem			Ertapenem	
GENTAMICINA			GENTAMICINA	
IMIPENEM			IMIPENEM	
Levofloxacina			Levofloxacina	
LINEZOLIDA			LINEZOLIDA	
Meropenem			Meropenem	
OXACILINA			OXACILINA	
Pipe-Tazo			Pipe-Tazo	
PENICILINA			PENICILINA	
Rifampicina			Rifampicina	
SMX-TMP			SMX-TMP	
Teicoplanina			Teicoplanina	
TETRACICLINA			TETRACICLINA	
VANCOMICINA			VANCOMICINA	

Anexo 2 – Banco de dados

Microsoft Excel - Banco de Dados Projeto Osteomielite BGN.xls

70%

Arquivo Editar Exibir Inserir Formatar Ferramentas Dados Janela Ajuda

Arial 10 N I S % 000 100 1000

WLV5

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
INICIAIS	NÚMERO FICHA	RGHC	IDADE	FAIXA ETÁRIA	SEXO	SEGMENTO AFETADO	TEMPO DE DOENÇA ATÉ INTERMARCHAÇÃO	TEMPO DE INTERNAÇÃO	TEMPO ANTIBIÓTICO ATÉ PRIMEIRA CULTURA	TEMPO DE INTERNAÇÃO A PRIMEIRA CULTURA POSITIVA	CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOMIELEITE	SINTOMAS DA INFECÇÃO	AGENTE ISOLADO	AGENTE ISOLADO
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
DCP	1	2347511	53	3	1	8	180	180	9	1	3	1	1	2
PBL	3	4417406	31	2	1	2	2	2	50	6	6	2	3	2
CFB	4	44203498	56	3	2	3	15	137	93	62	2	3	2	2
AD	5	13606476	39	2	1	8	21	21	32	21	3	3	2	2
FFS	6	13763473	33	2	1	3	3	53	14	36	2	3	2	2
JPA	7	4417607	31	2	2	2	7	9	9	2	2	1	5	2
JBF	8	4417237	23	2	1	7	7	32	12	4	4	3	1	5
PJP	9	4416932	73	4	1	2	80	50	22	22	3	3	1	1
JMSJ	10	4410487	39	2	2	1	7300	21	26	26	3	3	6	1
EMCF	11	4416082	46	3	2	2	2	62	30	36	2	3	1	1
WS	12	4416541	88	4	1	1	1	50	11	11	2	2	1	1
MISS	13	4418744	60	4	1	3	86	86	20	20	4	1	13	1
EG	14	4418705	42	3	2	8	2	19	2	7	4	3	5	2
TGN	15	4418370	20	2	1	2	180	22	18	18	2	3	3	3
ESC	16	44105686	29	2	1	2	2	152	9	9	2	1	1	1
MBS	17	4418617	35	2	1	2	2	9	2	2	2	2	5	2
AIC	18	4416060	30	2	1	1	1	21	21	21	2	2	1	1
APSC	19	13902024	26	2	1	1	15	63	63	2	2	3	13	2
WBB	20	13791900	22	2	1	3	3	34	34	14	4	3	5	2
WCS	21	1377948	16	1	1	7	3	2	2	2	2	3	4	2
WCS	21	1377948	16	1	1	7	3	2	2	2	2	3	4	2
AVM	22	2200795	43	3	1	2	46	2	2	2	4	3	5	4
AAM	23	2968100	55	3	1	1	20	2	2	2	4	3	5	4
ACA	24	13762747	38	2	2	2	50	120	31	31	2	3	4	2
GCS	25	13728091	17	1	2	1	240	101	21	21	3	3	6	1
JLS	26	13756646	28	2	2	2	2	62	37	37	2	1	1	1
JMRS	27	4417238	54	3	1	2	2	61	2	2	2	2	2	2
MJEN	28	4412324	46	3	2	2	11680	23	23	2	3	3	2	2
CAF	29	1378771	26	2	1	2	23	69	69	2	4	3	5	2
CAF	29	1378771	26	2	1	2	1	36	36	17	4	3	13	2
PBMC	30	5137679	73	4	1	3	62	210	8	8	3	4	1	1
LLD	31	44203236	71	4	2	3	1	40	8	8	2	4	1	1
FEM	32	363629	16	1	1	3	90	21	21	2	3	3	8	2
ESM	33	3264404	33	2	2	2	2	95	1	1	3	3	2	2
FSS	34	7036038	25	2	1	8	2555	95	95	1	3	3	5	2
JSR	35	4412207	77	4	2	2	30	142	142	2	3	3	5	2
JFCS	36	4411788	32	2	1	2	2	2	2	2	2	3	5	2
DF	37	13756770	82	4	1	7	360	13	13	2	3	1	2	2
TJS	38	13545362	55	3	1	4	360	19	19	3	3	1	2	2
TSEB	39	13770933	18	1	1	3	42	121	8	8	3	3	13	2
MEV	40	13761755	63	4	1	7	15	104	31	31	4	3	7	2
LEB	41	13900248	67	4	2	7	104	18	18	1	3	1	8	2
SCS	42	13906315	29	2	1	2	30	41	8	8	2	3	2	2
VSS	43	13816243	69	3	1	2	7	100	5	5	2	1	7	2

Desentpar AutgFormas DADOS FICHAS Agentes por Class Ostio Plan2 Medias Exames Lab. Gráf1 Plan1

Pronto

Anexo 3 – Tabela para diferenciação estatística

Tabela 19 – Diferenciação estatística da classificação das osteomielites e do segmento afetado nos pacientes com osteomielite atendidos no IOT - HC - FMUSP entre 2007 e 2009

	Grupo		p-valor
	BGN	SA	
Classificação da osteomielite - n(%)			
<u>Aguda hematogênica</u>	0 (0%)	3 (3,4%)	0,1009
Outras	101 (100%)	86 (96,6%)	
<u>Aguda pós operatórias</u>	24 (23,8%)	31 (34,8%)	0,1289
Outras	77 (76,2%)	58 (65,2%)	
<u>Aguda pós fratura exposta</u>	33 (32,7%)	13 (14,6%)	0,0063
Outras	68 (67,3%)	76 (85,4%)	
<u>Crônica</u>	44 (43,6%)	42 (47,2%)	0,7225
Outras	57 (56,4%)	47 (52,8%)	
Segmento afetado			
<u>Membros inferiores</u>	72 (71,3%)	58 (65,2%)	0,4539
Outros	29 (28,7%)	31 (34,8%)	
<u>Membros superiores</u>	8 (7,9%)	8 (9%)	0,9978
Outros	93 (92,1%)	81 (91%)	
<u>Coluna</u>	7 (6,9%)	21 (23,6%)	0,0025
Outros	94 (93,1%)	68 (76,4%)	
<u>Quadril</u>	14 (13,9%)	2 (2,2%)	0,0089
Outros	87 (86,1%)	87 (97,8%)	

9. REFERÊNCIAS

1. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: the past decade. *N Engl J Med.* 1980;303(7):360-70.
2. Dabov G. Osteomyelitis. *Campbell's Operative Orthopaedics.* Vol 1. Philadelphia: Elsevier; 2003:643.
3. Nelaton A. *Elements de pathologie chirurgicale.* Paris: Bailliere; 1844.
4. Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 Suppl 1:177S-87S.
5. Berbari EF, Steckelberg, J M, Osmon, D R. Osteomyelitis. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Vol 1. Philadelphia: Elsevier; 2005:1322-32.
6. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury.* 2006;37 Suppl 2:S59-66.
7. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004;364(9431):369-79.

8. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic Value of Sinus-tract Cultures in Chronic Osteomyelitis. *JAMA*. 1978;239(26):2772-5.
9. Patzakis MJ, Wilkins J, Kumar J, Holtom P, Greenbaum B, Ressler R. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(5):664-6.
10. Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(5):745-9.
11. Lima A, Santos A, Fidelis C, Santos E, Sebastianes F, Rossi F, Pedrosa H, Rolim L, Parisi M, Rodrigues M, Dias M, Sapienza M, Oliveira P, Murilo R, Fernandes T, Talhari S. Diretrizes brasileiras para o tratamento das infecções em úlceras neuropáticas dos membros inferiores. *Braz J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 1:1 - 76.
12. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, Spangehl M, Watters WC, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(12):760-70.

13. Sinha B, François PP, Nüsse O, Foti M, Hartford OM, Vaudaux P, Foster TJ, Lew DP, Herrmann M, Krause K-H. Fibronectin-binding protein acts as *Staphylococcus aureus* invasin via fibronectin bridging to integrin $\alpha 5\beta 1$. *Cell Microbiol.* 1999;1(2):101-17.
14. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts. *Microb Pathog.* 1995;19(6):409-19.
15. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet.* 2001;358(9276):135-8.
16. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S51-7.
17. Murray BE, Nannini, E C. Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), and Lipopeptides (Daptomycin). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Vol 1. Philadelphia: Elsevier; 2005:417-34.
18. Moreillon P, Yok-Ai, Q, Glauser, M P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Vol 2. Philadelphia: Elsevier; 2005:2321-51.

- 19.** Chang FY, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):333-9.
- 20.** Mader JT, Cantrell JS, Calhoun J. Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(1):104-10.
- 21.** Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
- 22.** Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):701-6.
- 23.** Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1138-43.

- 24.** Rozenbaum R, Sampaio MG, Batista GS, Garibaldi AM, Terra GMF, Souza MJ, Vieira EN, Silva-Carvalho MC, Teixeira LA, Figueiredo AMS. The first report in Brazil of severe infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(8):756-60.
- 25.** Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* 2003;290(22):2976-84.
- 26.** Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
- 27.** Lima ALLM, Zumiotti AV, Uip DE, Silva JS. Predictable factors of infection in patients with open fractures in lower limbs. *Acta Ortop Bras.* 2004;12(1):32-9.
- 28.** Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009;361(8):787-94.

- 29.** Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Impactos sociais e econômicos dos acidentes de trânsito nas aglomerações urbanas brasileiras. Brasília: IPEA, 2003. Disponível no sítio: <http://www.ipea.gov.br>.
- 30.** Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, Costa SF. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(5):396-401.
- 31.** Opal SM, Medeiros AA. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 1. Philadelphia: Elsevier; 2005:253.
- 32.** Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 2. Philadelphia: Elsevier; 2005:2567-86.
- 33.** Pier GB, Ramphal, R. *Pseudomonas aeruginosa*. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 2. Philadelphia: Elsevier; 2005:2587-615.
- 34.** Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, Hospenthal DR, Murray CK. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):409-15.

- 35.** Murphy RA, Ronat J-B, Fakhri RM, Herard P, Blackwell N, Abgrall S, Anderson DJ. Multidrug-resistant chronic osteomyelitis complicating war injury in Iraqi civilians. *J Trauma*. 2011;71(1):252-4.
- 36.** Manring MM, Hawk A, Calhoun JH, Andersen RC. Treatment of war wounds: a historical review. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(8):2168-91.
- 37.** Pruitt BA. Combat casualty care and surgical progress. *Ann Surg*. 2006;243(6):715-29.
- 38.** Koch R. Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus anthracis. *Cohns Beitrage zur Biologie der Pflanzen*. 1876;2(2):277–310.
- 39.** Cleveland M, Grove JA. Delayed primary closure of wounds with compound fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1945;27(3):452-6.
- 40.** Nade S. Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. *J Bone Joint Surg Br*. 1983;65(2):109-19.
- 41.** Dickson FD, Diveley RL, Kiene R. The use of sulfathiazole in the treatment of subacute and chronic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1941;23(3):516-20.

42. Mitchell A. Treatment of acute osteomyelitis by Uleron. *Br Med J*. 1938;2(4066):1200-1.
43. Agerholm M, Trueta J. Acute haematogenous osteomyelitis treated with penicillin. *The Lancet*. 1946;247(6407):877-81.
44. Florey ME, Adelaide MB, Florey HW. General and local administration of penicillin. *The Lancet*. 1943;241(6239):387-97.
45. Kenney W. The prognosis in acute hematogenous osteomyelitis with and without chemotherapy. *Surgery*. 1944;16:477-84.
46. Gale EAM. Declassifying diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):1989-95.
47. Trueta J. The three types of acute haematogenous osteomyelitis: a clinical and vascular study. *J Bone Joint Surg Br*. 1959;41-B:671-80.
48. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med*. 1970;282(4):198-206.
49. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Contemp Orthop*. 1985;10:17-37.

- 50.** Lima ALLM, Zumiotti AV. Current aspects of diagnosis and treatment of osteomyelitis. *Acta Ortop Bras.* 1999;7(3):135-42.
- 51.** Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(4):453-8.
- 52.** Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984;24(8):742-6.
- 53.** Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20 Suppl 1:S90-5.
- 54.** American Society of Anesthesiologists. New Classification of Physical Status. *Anesthesiology.* 1963;24(1):111.
- 55.** Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791-7.

- 56.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.
- 57.** Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780-5.
- 58.** de Carvalho VC, de Oliveira PRD, Dal-Paz K, de Paula AP, Félix CdS, Lima ALLM. Gram-negative osteomyelitis: clinical and microbiological profile. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(1):63-7.
- 59.** Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-Negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1036-43.
- 60.** Lima AL, Oliveira PR, Paula AP. Acinetobacter infection. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2846; author reply -7.
- 61.** Norden C, Gillespie, WJ, Nade, S. *Infections in bones and joints.* Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1994.

- 62.** Mattar Júnior J, Azze RJ, Ferreira MC, Starck R, Canedo AC. Vascularized fibular graft for management of severe osteomyelitis of the upper extremity. *Microsurgery*. 1994;15(1):22-7.
- 63.** Zalavras CG, Patzakis MJ, Holtom PD, Sherman R. Management of open fractures. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):915-29.
- 64.** Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(4):354-60.