



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 13, Issue, 07, pp. 63228-63233, July, 2023

<https://doi.org/10.37118/ijdr.26933.07.2023>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

ABORDAGENS TERAPEUTICAS NA OSTEOMIELETTE CRÔNICA BACTERIANA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Márcia Cristina Monteiro Guimarães*, Amanda Araújo Sabino, Amanda Cristina Camelo da Silva, Elaine Rodrigues Pinheiro, Jéssica Moura Paulo, Jully Jamile Ribeiro dos Reis, Larissa Pantoja Machado de Souza, Letícia Cristina Ribeiro Monteiro Dantas, Madsely Cristina Maia Gomes, Maria Eduarda Ribeiro de Souza, Naira Coelho Lima, Paulo José Carneiro Lédo, Rafael Renner Fonseca de Lima, Rosângela Aguiar de Araújo Borges, Suzan Karoline Garcia Ferreira and Virna Maria Ferreira Oliveira

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, Pará, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 11th April, 2023
Received in revised form
27th May, 2023
Accepted 20th June, 2023
Published online 28th July, 2023

KeyWords:

Osteomielite, Crônica, Bacteriana,
Bactéria resistente e Tratamento.

*Corresponding author:

Márcia Cristina Monteiro Guimarães,

ABSTRACT

Objetivo: Revisar de forma integrativa as principais formas de tratamento e diagnóstico de acordo com as bactérias mais encontradas nas infecções da Osteomielite crônica. **Métodos:** Foram utilizadas as bases de dados BVS-Lilacs, PubMed, SciELO e Cochran Library através dos descritores “osteomyelitis”, “chronic” e “treatment” entre o período de 2016 a 2021. **Resultados e Discussão:** 13 artigos foram selecionados, a partir dos critérios de inclusão, reunindo informações acerca da Osteomielite Crônica. A Osteomielite Crônica ocorre geralmente nas infecções agudas tratadas de forma incorreta ou após procedimento cirúrgico. Os patógenos podem fazer parte da microbiota hospitalar, como a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* ou podem ser de origem polibacteriana. Os três principais locais de infecção são fêmur, tibiofíbula e articulação do quadril e tratamento costuma ser cirúrgico associado a antibióticos locais e orais. A reincidência geralmente ocorre pelas bactérias MRSA (*Staphylococcus aureus* Resistentes a Metilicilina) e leva a substituição de antibióticos β-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenem e subfamílias monobactam) pelos de 5ª geração como a daptomicina associada a rifampicina, vancomicina, fluoroquinolonas ou sulfametoxazol-trimetoprima (TMP-SMX). **Conclusão:** O presente estudo revelou a importância de revisar os mecanismos terapêuticos sobre a osteomielite aguda, visto que é considerada uma doença com elevado risco de reincidência e evoluir para o quadro crônico através de contaminações por microorganismos multirresistentes ao esquema terapêutico das drogas usuais.

Copyright©2023, Caroline Grings and Geraldine Alves dos Santos. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Caroline Grings and Geraldine Alves dos Santos. 2023. “Abordagens terapêuticas na osteomielite crônica bacteriana: uma revisão integrativa de literatura”. *International Journal of Development Research*, 13, (06), 63228-63233.

INTRODUCTION

A osteomielite crônica é uma doença infecciosa do tecido ósseo, que pode causar necrose óssea e dos tecidos moles adjacentes, ela é uma complicação comum de fraturas expostas, cirurgia de fixação interna, pé diabético e infecção óssea transmitida pelo sangue (Ma J e YANG F, 2020; Fantoni M, *et al.*, 2019). É uma infecção de longa duração, persistente por meses ou anos, que afeta áreas do osso e da medula óssea e tem como agentes principais as bactérias, microbactérias ou fungos, sendo decorrente de múltiplas falhas clínicas e recaídas, após períodos de quiescências e tratamento ineficazes. Assim, impactando tanto a qualidade de vida dos pacientes, quanto em custos ao sistema. Epidemiologicamente, a proporção de pacientes com osteomielite crônica é quatro vezes maior em homens que mulheres, pois de acordo com o relatório de Kremers, pressupõe-se que o aumento dos acidentes rodoviários e industriais contribuiu para o maior número de pacientes do sexo masculino. Nesse sentido, vale ressaltar que traumas de trânsito frequentemente estão relacionados a feridas

abertas, um fator patogênico potencial para osteomielite traumática (MA X, *et al.*, 2018). A sintomatologia da osteomielite crônica pode ser local ou sistêmica, a nível local se tem a presença de sinais flogísticos. Convém salientar, que essa doença é caracterizada pela presença de osso necrótico, exsudação de leucócitos polimorfonucleares e a formação de osso novo, que é gerado a partir de fragmentos do periosteio e do endosteio no local da infecção, onde se forma um envoltório ao redor do osso. Esse envoltório pode aumentar em densidade e espessura, ele é irregular e pode apresentar uma comunicação que drena o pus para os tecidos moles circundantes e para pele, levando à formação de uma fistula crônica. (OVARES CEU, *et al.*, 2017). Sobre esse prisma, Ma J e YANG F (2020), destaca que o diagnóstico inicial da doença é complexo, já que normalmente as manifestações clínicas são imprecisas, os exames laboratoriais sensíveis e específicos e os exames de imagem muitas vezes não apresentam sinais óbvios da infecção. Isso interfere diretamente na eficácia e na escolha do tratamento, que deve ser precoce para melhor resultado terapêutico. No entanto, se a gravidade da infecção for severa, o tratamento costuma ser longo, complexo e

apresenta alto risco de gerar incapacidade e reincidência bacteriana. Mediante aos fatos observados, o presente artigo objetiva realizar uma revisão de literatura a cerca da osteomielite crônica, para isso serão abordadas temáticas como aspectos clínicos, agente causador e comorbidades associadas. A ênfase da pesquisa será direcionada às formas de tratamento, discorrendo sobre a efetividade das principais terapêuticas utilizadas na atualidade e seus efeitos adversos.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura de caráter descritivo e qualitativo. A coleta de dados ocorreu a partir da busca de artigos nas bases de dados, BVS-Lilacs, PubMed, SciELO e Cochrane Library. Para o levantamento bibliográfico, foram selecionados três descritores em Ciência da Saúde (DeCS): "osteomyelitis", "chronic" e "treatment". Para realização das pesquisas nas bases foram usadas as combinações dos termos "osteomyelitis AND chronic" e "osteomyelitis AND treatment". Na Cochrane Library, foi usado somente o termo "osteomyelitis". Foram selecionados ensaios clínicos e revisões, artigos completos e disponíveis para leitura, publicados no período de 2016 a 2021. Foram excluídos artigos que abordavam o tema proposto.

Mediante ao uso dos critérios de inclusão e exclusão mencionados, foram encontradas na base de dados Pubmed, 91 artigos para a primeira combinação de termos (Osteomyelitis AND Chronic), e 65 para a segunda combinação (Osteomyelitis AND Chronic AND treatment). Na Base e BVS-Lilacs foram encontrados 65 artigos para primeira combinação e 16 para a segunda. Na biblioteca Cochrane, apenas 3 revisões foram encontradas. Foram encontrados 13.533 artigos publicados sobre a temática, utilizando os descritores "osteomyelitis" e "chronic", e, o operador booleano "AND", sendo 115 da SciELO, 6.326 artigos no Medline e, por fim, 7.092 na PubMed. A seleção dos artigos ocorreu por etapas e teve como base os critérios de inclusão e exclusão citados. A primeira etapa consistiu na exclusão de artigos publicados fora do período estudado, ou seja, artigos que antecederem os últimos cinco anos (2016-2021). Assim, foram excluídos 10.905 artigos, restando 2.628 publicações, sendo 52 artigos na SciELO, 1.277 da Medline e 1.299 na PubMed. A segunda etapa consistiu na inclusão de artigos que se enquadrassem no tipo de artigo requerido, ou seja, revisões, metanálises, estudos prognósticos e ensaios clínicos, que foram publicados na íntegra e de acesso gratuito. Mediante o método utilizado, foram selecionados, por fim, 114 artigos, sendo 21 na SciELO, 22 na Pubmed e 71 na Medline. A terceira etapa se deu a exclusão de 15 artigos duplicados e que não abordavam a osteomielite crônica bacteriana como tema principal e

Quadro 1.

TÍTULO	AUTOR	RESULTADO/DISCUSSÃO
An intramedullary nail coated with antibiotic and growth factor nanoparticles: An individualized state-of-the-art treatment for chronic osteomyelitis with bone defects.	BEREBICHEZ-FRIDMAN R, et al. (2017)	Criou-se um mecanismo de reparo ósseo visando reduzir as deformidades causada pela osteomielite. As nanopartículas vão erradicar a infecção e estimular a formação de um novo osso saudável, enquanto a haste intramedular proporcionará estabilidade e imobilização constantes.
b-Lactam and b-Lactamase Inhibitors: An Overview	BUSHK e BRADFORD PA (2016)	Observou-se que a resistência aos β -lactamas é principalmente devido às enzimas β -lactamase produzidas por bactérias que hidrolisam o anel β -lactama, inativando assim o fármaco.
b-Lactam Resistance Mechanisms: Gram-Positive Bacteria and Mycobacterium tuberculosis	FISHER JF e MOBASHERY S (2016)	As principais bactérias encontradas nas Osteomielites crônicas são o Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecium e Staphylococcus aureus. Algumas dessas podem produzir enzimas transpeptidases que são β -lactamases, tornando-se resistentes aos β -lactâmicos.
Chronic recurrent osteomyelitis: A diagnostic and therapeutic challenge	FELICEAEJR, et al. (2017)	O tratamento com AINEs pode ser considerado uma boa opção terapêutica inicial. Os principais medicamentos utilizados no foram: naproxeno 15 mg/kg/ e ibuprofeno de 400mg.
Chronic skull osteomyelitis due to Cryptococcus neoformans: first case report in an HIV-infected patient	ADIWARDANA NS, et al. (2018)	A doença criptocócica deve ser incluída no diagnóstico diferencial de osteomielite crônica em pacientes infectados pelo HIV. O tratamento para osteomielite criptocócica inclui o desbridamento cirúrgico e a terapia antifúngica combinada prolongada.
Combined application of latissimus dorsi myocutaneous flap and iliac bone flap in the treatment of chronic osteomyelitis of the lower extremity	JUJ, et al. (2018)	Os retalhos mio-cutâneos do músculo latissimus dorsal deram certo em 18 pacientes. Após a cirurgia, a cicatrização primária da ferida foi alcançada em 11 pacientes, e a cicatrização tardia da ferida foi obtida em 7 casos.
Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 Patients	MA X, et al. (2018)	O desbridamento em dois estágios mais espaçadores de PMMA carregados com antibiótico e fixação externa é o tratamento mais eficaz.
Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism rs16944 May Associate with Increased Susceptibility to Extremity Chronic Osteomyelitis in Chinese Han Population	YAOZL, et al. (2019)	O polimorfismo do gene rs16944 da IL-1 β pode contribuir para o aumento da suscetibilidade à OMC na população chinesa Han, com o genótipo de AG como fator de risco.
Osteomielite crônica pós-operatória nos ossos longos – O que sabemos e como conduzir esse problema	HEITZMANN LG, et al. (2019)	O tratamento de infecção crônica não existe um consenso, mas costuma fazer medicação por 2 a 6 semanas. A primeira opção de antibióticos para o Staphylococcus aureus ou Estafilococos coagulase negativos sensíveis à meticilina é a Oxacilina ou cefazolina.
Severe chronic osteomyelitis caused by Morganellamorganii with high population diversity	JIALIANG Z, et al. (2016)	O paciente estudado não obteve o tratamento adequado e apresentou complicações no fêmur direito após contaminação pela M. morganii de forma oportunista. Assim, o desbridamento cirúrgico do local infectado e o tratamento com antibióticos em longo prazo são necessários.
Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/ hydroxyapatite biocomposite	MCNALLY MA, et al. (2019)	Os estafilococos foram o organismo mais comum, com MRSA em seis pacientes. Os organismos resistentes à gentamicina foram mais propensos a estar em infecções polimicrobianas.
Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults	FANTONI M, et al. (2019)	Os agentes orais preferidos, incluem fluoroquinolonas ou TMP-SMX, por 8–16 semanas associado ao desbridamento cirúrgico concomitante. A adição de rifampicina demonstrou melhorar as taxas de cura. Por fim, a ressecção cirúrgica de osso necrótico e infectado, em conjunto com a terapia antibiótica, parece aumentar a taxa de cura da osteomielite crônica.
A systematic review of the single-stage treatment of chronic osteomyelitis	PINCHER B, et al. (2019)	O desbridamento sozinho leva a recorrência da doença e o desbridamento de ossos longo com Sulfato de Cálcio mais Tobramicina (Osteoset-T) para gerenciamento do espaço morto teve maior taxa de não recorrência 88%.

86 artigos que abordavam técnicas cirúrgicas no tratamento da Osteomielite Crônica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 13 artigos com assuntos mais relevantes para a pesquisa e com melhor análise terapêutica e medicamentosa, organizado em um quadro resumo (Quadro 1). A osteomielite crônica é uma doença que consiste no surgimento de focos inflamatórios assépticos em um osso (unifocal) ou em vários ossos (multifocal) afetando a metáfise de osso longo. Trata-se de uma doença inflamatória grave (MCNEIL JC, *et al.*, 2019). Para entender melhor sobre esse tipo de infecção, o estudo foi subdividido quanto a sua etiologia, os tipos de osteomielite (com e sem comorbidades), tratamento e mecanismo de ação da droga referente a principal bactéria.

Etiologia da Osteomielite crônica: A infecção está associada, em geral, com a aparição de sequelas ou complicações após traumas ou cirurgias ortopédicas. Em estudo desenvolvido com 233 pacientes chineses do Hospital Nanfang da Southern Medical University, identificou que 81,12% dos casos decorrentes da doença estavam ligados a traumas existentes (YAO ZL, *et al.*, 2019). É importante destacar que a osteomielite crônica ocorre geralmente em virtude de uma infecção aguda tratada de forma incorreta ou após procedimento cirúrgico. O patógeno pode fazer parte da microbiologia hospitalar como, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, outros Gram-negativos, *Staphylococcus aureus*, ou pode ser de origem polibacteriana. Além disso, a osteomielite fúngica está relacionada aos pacientes imunocomprometidos, diabéticos ou invadidos por cateteres. Visto que a disseminação pode se dar de forma hematogênica ou por contiguidade, a *Candida sp.* se destaca como agente mais comum (HEITZMANN LG, *et al.*, 2019). A patogênese da osteomielite crônica está ligada a fatores ambientais e do hospedeiro. Estudos indicam que os fatores do hospedeiro podem desempenhar papel na ocorrência e desenvolvimento da doença devido a variações genéticas. Deste modo, os polimorfismos de nucleotídeos simples (SNP) podem ser correlacionados com o risco de desenvolver osteomielite como, por exemplo, o receptor da vitamina D (VDR), genes *TaqI* (rs731236) e *FokI* (rs2228570), *ciclo-oxigenase-2* (COX-2) gene rs689466, inserção/deleção do gene *Alu do ativador de plasminogênio tecidual (tPA)* (rs4646972) e *metaloprotease de matriz 1 (MMP-1)* gene rs1799750 (YAO ZL, *et al.*, 2019). Outrossim, estudos demonstram que os três principais locais de infecção da osteomielite crônica são fêmur, tibiofibular e articulação do quadril (MA, X. *et al.*, 2018).

Clinicamente, é imprescindível detectar o patógeno bacteriano presente na osteomielite crônica para adotar-se a conduta terapêutica mais eficaz. Nesse sentido, as principais bactérias observadas são *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *Escherichia coli* (MA X, *et al.*, 2018).

Osteomielite crônica em pacientes com e sem comorbidades: Uma alta porcentagem de casos (de 28 a 50%) de osteomielite crônica permanecem microbiologicamente não diagnosticados. Aliado a isso, ensaios clínicos randomizados abordando os melhores antimicrobianos, vias de administração e duração da terapia estão em falta, sendo o embasamento atual feito por observações retrospectivas, opiniões de especialistas e dados de estudos experimentais em animais e in vitro. Portanto, em uso de drogas como a vancomicina, o esclarecimento sobre o risco elevado de eventos adversos em pacientes com insuficiência renal aguda, especialmente associado a outros fatores de risco, diabetes mellitus, infecções por *pseudomonas* e doenças cardiovasculares, é prejudicado, culminando em uma baixa taxa de cura para estes pacientes (FANTONI M, *et al.*, 2019). Além de tal constatação, os resultados de outro estudo apresentaram conclusões a partir de análise genotípica, ou seja, pessoas com o genótipo AG de rs16944 estão mais suscetíveis à infecção, demonstrando a relação direta da hereditariedade com o surgimento da doença, bem como a percepção de maior suscetibilidade à doença em determinadas etnias, como é o caso da população chinesa (YAO ZL, *et al.*, 2019).

Em estudo desenvolvido, percebeu-se a ocorrência da osteomielite em razão da presença no organismo de um patógeno oportunista, *Morganella morganii*. Neste estudo, o patógeno causador da doença é recorrente no trato intestinal humano, podendo vir a causar infecções em pacientes pós-operatórios, imunocomprometidos e em unidades de terapia intensiva (JIALIANG Z, *et al.*, 2016). Para Lazzarini (ADIWARDANA NS, *et al.*, 2018), a osteomielite é mais comum em pacientes que apresentam doenças graves, sendo verificada grande incidência em pacientes com doença falciforme, porém poucos estudos fizeram essa associação. Além dos casos descritos, percebeu-se a incidência da osteomielite causada por *Cryptococcus neoformans* em pacientes infectados por HIV. No caso clínico em destaque, houve uma lesão no crânio que a partir da infecção com criptocócica ocasionou posteriormente a osteomielite (ADIWARDANA NS, *et al.*, 2018). Nota-se, dessa forma, que a incidência da infecção da doença é frequente em indivíduos que apresentem alguma comorbidade preexistente, principalmente quando há alguma lesão ou trauma sendo infectada pelo patógeno da osteomielite que ainda é desconhecido.

Quadro 2. Tratamento inicial da Osteomielite Aguda com base nas recomendações da Sociedade Brasileira de Infectologia

Situação Clínica	Idade do paciente	Antimicrobiano Inicial	Segunda Escolha	Possíveis Regimes Orais
Osteomielite Aguda	Crianças <4 meses ou NB	Oxacilina ou Cefazolina	Clindamicina + Cftazidima ou Cefapima	Somente após resultado de Cultura.
Osteomielite Aguda	Crianças > 4 meses	Oxacilina ou Cefazolina		Somente após resultado de Cultura.
Osteomielite Aguda	Adulto	Oxacilina ou Cefazolina		Somente após resultado de Cultura.

Fonte: Dados extraídos da Sociedade Brasileira de Infectologia.

Quadro 3. Principais agentes etiológicos bacterianos presentes na osteomielite e respectivos antibióticos para o tratamento

Organismo	Primeira opção de antibióticos	Antibióticos opcionais
<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococos coagulase negativos sensíveis à metilicina.	Oxacilina ou cefazolina.	Vancomicina ou clindamicina ou ampicilina/sulbactam.
<i>S. aureus</i> resistente à metilicina (MARS).	Vancomicina ou teicoplanina.	Linezolida ou sulfametoxazol/trimetoprim
<i>Streptococcus spp.</i>	Penicilina ou ceftriaxona, ou cefazolina, ou vancomicina.	Clindamicina ou vancomicina, ou fluoroquinolona.
<i>Enterococcus spp.</i>	Penicilina ou ampicilina + gentamicina (associação).	Ampicilina/sulbactam ou linezolida, ou daptomicina, ou tigeciclina associada a rifampicina.
<i>Pseudomonas spp.</i>	Cefepime ou meropenem ou imipenem.	Fluoroquinolona.
Enterobactérias produtoras de BLEA*	Ertapenem ou imipenem, ou meropenem.	Ceftriaxona.
Enterobactérias não produtoras de BLEA*	Ceftriaxona ou fluoroquinolona.	Ceftriaxona.
Anaeróbios	Amoxicilina/Clavulanato ou ampicilina/sulbactam, ou piperacilina/tazobactam.	Metronidazol ou clindamicina, ou Meropenem, ou imipenem.
Polimicrobiana aeróbia e anaeróbia	Amoxicilina/Clavulanato.	Ertapenem.

FONTE: HEITZMANN LG, *et al.*, (2019).

*Abreviaturas: BLEA, beta-lactamases de espectro ampliado.

Entretanto, não se descarta a possibilidade de surgimento da doença em casos em que não há comorbidades preexistentes, como ocorreu nos estudos de pacientes no hospital chinês, ou até mesmo a infecção por vírus ou bactérias em casos como infecção por *Cryptococcus neoformans* e *Morganella morganii* (FELICEAE JF, et al., 2017).

Tratamento: O tratamento da osteomielite em sua forma aguda depende do esquema terapêutico demonstrado no quadro 2, já que a cronicidade da doença advém de uma infecção inicial tratada de forma inadequada. O tratamento depende do resultado da cultura e antibiograma, exames solicitados para identificar o agente bacteriano causador da lesão e a sensibilidade e/ou resistência a diversos tipos de antibióticos. Após os resultados, há a introdução do antimicrobiano adequado para cada bactéria por via oral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2020). De acordo com PINCHER B, et al., (2019); HEITZMANN LG, et al., (2019) quando a evolução da OMC necessita de processos cirúrgicos como o desbridamento, faz-se necessário a antibioticoterapia de acordo com o quadro 4, que pode ser utilizada pela via sistêmica; em uma solução de irrigação e/ou aplicação na ferida operatória. Esta última opção, associa o antibiótico a dispositivos internos como o de sulfato de cálcio com tobramicina (OSTEOSET); osso biodegradável com antibiótico, o qual não exige nova cirurgia para retirada do material e cimento cirúrgico de polimetilmetacrilato (PMMA), os quais podem acabar servindo como vias de contaminação secundária. Nesse caso, haverá necessidade de remoção cirúrgica após a absorção do antibiótico (PINCHER B, et al., 2019; HEITZMANN LG, et al., 2019).

QUADRO 4. Principais antibióticos usados com dispositivos internos para o tratamento da osteomielite

Antibiótico	Veículo	Pico de concentração	Duração
Gentamicina 10%	Polimetilmetacrilato	3 dias	> 30 dias com dose eficaz
Vancomicina 10%	Polimetilmetacrilato	1 dia	> 30 dias com dose eficaz
Cefepima 10%	Polimetilmetacrilato	2 dias	8 a 9 dias com dose eficaz
Tobramicina 10%	1-tricálcio fosfato-silicato-xerogel	1 dia	9 dias com dose eficaz
Ertapenem/Merope-nem 10%	Polimetilmetacrilato	1-2 dias	> 30 dias, mas, a partir do quarto dia, com dose abaixo do eficaz

FONTE: HEITZMANN LG, et al., (2019).

Em relação ao Sistema de classificação etiológica da OMC as mais usuais na literatura médica são as de Lew e Waldvogel, Ciorny et al. e as de Ciorny e Mader (HEITZMANN LG, et al., 2019). Este último esquematiza o tratamento de acordo com os estágios da doença, que podem ser:

- Estágio medular: tem como tratamento a fresagem intramedular seguida de lavagem do canal, via haste de PMMA confeccionada para que haja maior facilidade na introdução no canal.
- Estágio superficial: tratamento consiste na remoção mecânica dos tecidos acompanhada de limpeza com soro fisiológico
- Estágio perceptivo estável: tem um tratamento agressivo onde envolve desbridamento extenso e enxertia para cobertura de perda óssea.
- Estágio permeativa extensa e instável: pode se dar pela instalação de fixador externo circular após a ressecção, em conjunto pode ser utilizado técnicas reconstrutivas e de flap muscular.

Outra técnica cirúrgica e o retalho miocutâneo do osso longo dorsal combinado com o retalho do osso ilíaco é uma técnica de grande importância no tratamento cirúrgico da osteomielite crônica. Sendo aplicado uma porção de 20-50 ml de azul de metileno diluído no trato sinusal ou ferida, levando, conseqüentemente, a remoção dos defeitos ósseos e tem em média uma cicatrização no pós-operatório de 4 a 12 meses (JU J, et al., 2018). Em resumo, o tratamento da osteomielite crônica requer doses elevadas de antibióticos e uma abordagem cirúrgica agressiva e multifacetada. A cirúrgica pode se dar por desbridamento do osso, curetagem e entre outros. O desbridamento pode acabar requerendo procedimentos para preenchimento, tal como o metacrilato de polimetila (PMMA) que não é biodegradável sendo necessário uma segunda intervenção para retirada do cimento, com

isso, foi detectada que esse cimento libera apenas 4-17% de antibióticos gentamicina (BEREBICHEZ-FRIDMAN, et al., 2017). Infelizmente, devido ao alto índice de reincidência os médicos tratam com terapia antibiótica em elevadas doses prolongadas, podendo ser por via parenteral e oral. Os antibióticos orais podem atingir níveis que acabem excedendo as concentrações inibitórias mínimas (CIMs), já que as doses de 7-10mg/kg de trimetoprima ao dia demonstraram maior eficácia na evolução clínica. Ademais, vale ressaltar que as bactérias de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) pode ser tratada por via oral com doxiciclina e clindamicina diluída em 40%-70% no soro. Já os antibióticos β -lactâmicos devem ser administrados por via parenterais por apresentarem penetração maior nos ossos infectados. Um outro exemplo desses antibióticos seria a Vancomicina, porém, sua penetração é melhor no osso esternal (FANTONI M, et al., 2019). Diante disso, vale ressaltar que não foram encontradas diferenças significativas em relação à taxa de reincidência. Contudo, os medicamentos administrados por vias parenterais se sobressaíram na taxa de eventos adversos em comparação aos orais, os quais demonstram menor risco associado a cateteres intravenosos, além de serem mais bem aceitos pelos pacientes (FANTONI M, et al., 2019).

Mecanismo de ação da drogareferente ao tratamento da principal bactéria: O uso indiscriminado de penicilinas disseminou progressivamente cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a estes antibióticos. Os β -lactâmicos são antibióticos cuja função é abordar os mecanismos de resistência que surgiram na população bacteriana alvo, sendo, atualmente, a classe de agentes antibacterianos mais utilizada no arsenal de doenças infecciosas.

Entretanto, esses agentes foram ameaçados pelo surgimento das β -lactamases, enzimas que resistem à ação dos β -lactâmicos. Esta β -lactamase é uma penicilinase de modesta capacidade catalítica em comparação com a capacidade pan- β -lactâmica das β -lactamases agora endêmicas entre as bactérias Gram-negativas. Nesse contexto, houve o desenvolvimento das penicilinas resistentes às penicilinas, sendo a oxacilina o único representante disponível no Brasil, incluída na classe de penicilinas semi-sintéticas (BUSH K e BRADFORD PA, 2016). O mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos decorre de inibição da síntese da parede celular bacteriana. Ligam-se às proteínas essenciais de ligação à penicilina (PBP) - específicas de cada espécie bacteriana -, enzimas responsáveis pela síntese de peptidoglicano, através de ligação covalente. Cada PBP funcional possui um sítio ativo de serina, que se liga aos β -lactâmicos, hidrolisando lentamente o antibiótico para formar uma entidade microbiologicamente inativa. Por exemplo, a ligação de β -lactâmicos a um sítio alostérico em PBP2a resulta em uma maior sensibilização do *Staphylococcus aureus* ao antibiótico. Então, a ligação das PBP ao antibiótico inibe a montagem das cadeias do peptidoglicano pela ativação das autolisinas, que culmina na lise e morte celular bacteriana (BUSH K e BRADFORD PA, 2016). As bactérias Gram-positivas possuem mecanismos de resistência primária diferentes dos usados pelas bactérias Gram-negativas. Enquanto, as Gram-positivas modificam o alvo, as Gram-negativas expressam enzimas que hidrolisam o β -lactama, cujo alvo são as PBP, com o objetivo de levar à lise celular a partir da inativação das enzimas transpeptidases da biossíntese do peptidoglicano. O mecanismo das Gram-negativas se baseia na desestruturação das ligações das PBP, já que o peptidoglicano é montado por essas ações sequenciais, sendo a fase de catálise das transpeptidases a etapa bloqueada pelos β -lactâmicos (FISHER JF e MOBASHERY S, 2016). Para melhor elucidação quanto às PBP, sua divisão é feita com base em suas massas moleculares. As PBP de alta massa molecular são divididas em classe A -enzimas bifuncionais

com uma predominância de transglicosilase e transpeptidase, tendo atividades catalíticas necessárias para a montagem do peptidoglicano e classe B - a qual engloba transpeptidases dependentes, que são catalisadoras monofuncionais. A PBP4 é uma transpeptidase de baixa massa molecular, essencial para resistência a β -lactâmicos nas cepas da comunidade de MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina). A resistência à meticilina se deu pela incorporação de novos cocos ambientais de uma nova PBP no *S. aureus* (FISHER JF e MOBASHERY S, 2016).

Especificamente do *S. aureus* - bactéria Gram-positiva-, novos β -lactâmicos são inseridos para superar seus mecanismos de resistência. Esses mecanismos regulatórios se concentram no PBP2a que completa a síntese do peptidoglicano após a incapacitação de suas outras PBPs por uma β -lactama, ou seja, age como um catalisador insensível a β -lactama. Outro mecanismo se dá pelo espessamento acima da média de sua parede celular. Além disso, em *S. aureus* resistente a β -lactama, seu peptidoglicano possui uma extensão da ponte cruzada, a qual envolve a catálise por enzimas dos Fatores que Aumentam a Resistência à Meticilina (FEM), de pentaglicina para lisina da haste do próprio peptidoglicano (FISHER JF e MOBASHERY S, 2016). Com base nas penicilinas, de uma forma geral, possuem como efeitos colaterais: 1) reações de hipersensibilidade; 2) manifestações cutâneas; 3) toxicidade renal; 4) toxicidade hematológica e 5) neurotoxicidade. Suas reações de hipersensibilidade ocorrem em até 8% dos pacientes, consideradas frequentes, podendo variar de uma simples reação urticariforme até choque anafilático. Já em suas possíveis manifestações cutâneas, pode ir de um eritema difuso até raramente à síndrome de Stevens-Johnson, sendo sua incidência variável de 1 a 10%. Referente à toxicidade renal, o uso da oxacilina proporciona uma mais frequente nefrite intersticial alérgica, sendo irreversível se não houver a suspensão do medicamento. A toxicidade hematológica é um achado muito incomum, podendo apresentar uma leucopenia de dose e tempo-dependente. E, por fim, uma neurotoxicidade resultante em convulsões e abalos musculares, decorrentes de uma insuficiência renal (ANVISA).

CONCLUSÃO

A Osteomielite é uma complicação severa do trauma ortopédico e tem como fator de piora a dificuldade em se diagnosticar de forma prévia o processo inflamatório inicial, quer seja por fungos em pacientes imunodeprimidos ou com comorbidades, quanto por bactérias residuais do desbridamento incompleto ou, também, pela formação do biofilme bacteriano e/ou surgimento de cepas bacterianas resistentes aos medicamentos. A reincidência bacteriana nos casos de osteomielite crônica (OMC) são frequentes e necessitam da substituição dos antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenem e subfamílias monobactam) pelos antibióticos mais eficazes como Vancomicina, Rifampicina, Daptomicina, Fluoroquinolona e Trimetropin associado ao Sulfametoxazol, principalmente quando a bactéria associada à infecção são as MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina). Além disso, o tratamento da OMC requer altas doses de antibióticos por longo prazo e uma abordagem cirúrgica agressiva e multifacetada podendo, em muitos casos, necessitar de enxertos ósseos e sequestrectomia. Por esse motivo, diversas pesquisas tem surgido para tentar amenizar as deformidades ósseas e multilações, tais como o uso de hastes de nanopartículas impregnadas com vancomicina e fatores de crescimento e uso de retalhos miocutâneos (JU, J. et al., 2018; BEREBICHEZ-FRIDMAN, R. et al., 2017). No entanto, a maioria dessas técnicas são incipientes e ainda necessitam de aperfeiçoamento em estudos mais aprofundados para se tornarem verdadeiramente eficazes e protocolos de referência.

REFERENCES

ADIWARDANA N, MORÁS JA, BERNARDO, KLAUTAU GB, QUEIROZ W; VIDAL JE (2018). Chronic skull osteomyelitis

due to *Cryptococcus neoformans*: first case report in an HIV-infected patient. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.*; 22(6):499-502.

- ANVISA. In: Antimicrobianos – Bases Teóricas e Uso Clínico. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/penicilinas10.htm. Acessado em: 21 de maio de 2021.
- ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE. Qual o antibiótico de escolha para tratamento de osteomielite crônica? Núcleo de Telessaúde Rio Grande do Sul. 2010. Disponível em: <https://aps.bvs.br/aps/qual-antibiotico-de-escolha-para-tratamento-de-osteomielite-cronica>. Acessado em: 30 de Maio de 2021.
- BEREBICHEZ-FRIDMAN R, MONTERO-OLVERA P, GÓMEZ-GARCÍA R, BEREBICHEZ-FASTLICH E. An intramedullary nail coated with antibiotic and growth factor nanoparticles: An individualized state-of-the-art treatment for chronic osteomyelitis with bone defects (2017). *Medical Hypotheses*. Mexico. 105: 63–68.
- BRASIL. Diretrizes Brasileiras Para Terapia Antimicrobiana Parenteral Ambulatorial (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy – OPAT). 2020. Disponível em: <https://infectologia.org.br/2020/08/14/diretrizes-brasileiras-para-terapia-antimicrobiana-parenteral-ambulatorial-outpatient-parenteral-antimicrobial-therapy-opat/>. Acessado em: 21 de maio de 2021.
- BUSH K, BRADFORD PA (2016) β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6:a025247.
- FANTONI M, TACCARI F, GIOVANNENZE F (2019). Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 23(2), 258-270.
- FELICE JR., HERRANZ PG, CASADO AM, NAVARRO R P, DÍAZ R H (2017). Chronic recurrent osteomyelitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 61(1), 35-42.
- FISHER JF, MOBASHERY S (2019). β -Lactam Resistance Mechanisms: Gram-Positive Bacteria and Mycobacterium tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6:a025221.
- HEITZMANN LG; BATTISTI R; RODRIGUES AF; LESTINGI JV; CAVAZZANA C; QUEIROZ RD. Osteomielite crônica pós-operatória nos ossos longos – O que sabemos e como conduzir esse problema. *Rev Bras Ortop*. 54:627–635.
- JIALIANG Z, HAIFENG L, LI F, MIN Y, RONGGONG Y, LIN Y, RUOYAN L, MINSHAN L, SHUXUN H, YUEHUA K, WENFENG L, FAN B (2016). Osteomielite crônica grave causada por *Morganella morganii* com alta diversidade populacional. *International Journal of Infectious Diseases*. 50 (2016) 44–47.
- JU J, LI L, ZHOU R, HOU R (2018). Combined application of latissimus dorsi myocutaneous flap and iliac bone flap in the treatment of chronic osteomyelitis of the lower extremity. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 13:117.
- KREMERS HM, NWOJO ME, RANSOM JE, WOOD-WENTZ CM (2015). Tendências na epidemiologia da osteomielite: um estudo de base populacional, 1969 a 2009. *J Bone Joint Surg Am*. 97:837–845.
- MA J YF (2020) Advances in clinical diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 34(5), 651-655.
- MA X, HAN S, MA J, CHEN X, BAI W, YAN W, WANG K (2018). Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 Patients. *Scientific Reports*. 8:14895.
- MCNALLY MA, FERGUSON JY, LAU ACK, DIEFENBECK M, SCARBOROUGH M, RAMSDEN AJ, ATKINS BL (2019). Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite. *The bone & Joint Journal*. 98 (9): 1289-1296.
- MCNEIL JC, VALLEJO JG, KOK EY, SOMMER LM, HULTÉN KG, KAPLAN SL (2019). Clinical and Microbiologic Variables Predictive of Orthopedic Complications Following *Staphylococcus aureus* Acute Hematogenous Osteoarticular

- Infections in Children. *Clinical Infectious Diseases*. 69(11):1955–61.
- OVARES CEU, CASTRO DM, MORALES KE, VINDAS JV (2017). Revisión de los casos de osteomielitis diagnosticados en el Hospital México durante los años 2013-2014. 34(1): 80-91.
- PINCHER B, FENTON C, JEYAPALAN R, BARLOW G, SHARMA HK (2019). A systematic review of the single-stage treatment of chronic osteomyelitis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, UK., 14:393.
- RIVAS FJ, GONZÁLEZ HP, MEJÍA CA, PÉREZ NR, HERNÁNDEZ DR (2017). Osteomielitis crónica recurrente: un reto diagnóstico y terapéutico. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 61:35- 42.
- UGVALD OVARES CD, CASTRO DM, MORALES KE, VINDAS JV (2017). Revisión de los casos de osteomielitis diagnosticados en el Hospital México durante los años 2013-2014. 34(1): 80-91.
- YAO ZL; LIN QR; HU YJ; HOU YL; MA YF; YU B; JIANG N. Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism rs16944 May Associate with Increased Susceptibility to Extremity Chronic Osteomyelitis in Chinese Han Population. *BioMed Research International*. 2019:7483537.
