OSTEOMIELITE AGUDA: UMA ATUALIZAÇÃO DA ABORDAGEM TERAPÊUTICA ANTIBACTERIANA

Caroline Warpechowski Lazaroto[1], Albérico Rocha Lima Neto[2], Maíra Sant'anna Genaro de Brito[3], Luciana Marques da Silva[4]

[1]Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá (UNIC), Cuiabá, Brasil (carolwlazaroto@hotmail.com)
[2] Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá (UNIC), Cuiabá, Brasil
[3] Profa. Ms. da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá (UNIC), Cuiabá, Brasil
[4] Profa. Dra. da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá (UNIC) e Universidade do Estado de Mato Grosso(UNEMAT), Cuiabá, Brasil

Resumo: A Osteomielite é uma infecção óssea com altas taxas de recidiva. Seu tratamento implica no uso de antibióticos, inicialmente por meio de drogas endovenosas seguida de terapia oral e desbridamento. Esta revisão de literatura busca promover uma atualização sobre o tratamento antibacteriano da doença. A partir dos estudos avaliados recomenda-se o uso de antibacterianos, por via oral ou endovenosa, durante um período médio de 6 semanas, conforme os organismos selecionados e sua resistência.

Palavras-chave: Osteomielite; tratamento farmacológico; desbridamento; Staphylococcus aureus.

INTRODUÇÃO

A palavra "osteomielite" deriva das palavras gregas osteon (osso) e muelinos (medula) e significa uma infecção da porção medular do osso. O quadro clínico divide-se em agudo e crônico, influenciando no manejo da doença. Os principais agentes patogênicos envolvidos são bactérias piogênicas, micobactérias e fungos, os quais diferem conforme as formas clínicas predominantes, a faixa etária, a via de inoculação e a presença de comorbidades prévias no paciente (Fauci et al., 2015). O Staphylococcus aureus representa o principal patógeno isolado por via hematogênica, apresenta-se em 50% a 70% dos casos (Pérez et al., 2014).

Entre os fatores predisponentes estão as infecções prévias, drogas injetáveis, inserções de próteses e imunossupressão. A fisiopatologia (Figura 01) consiste da inoculação e disseminação do microrganismo no tecido ósseo, com a liberação de enzimas proteolíticas pelos fagócitos, formação de infiltrado inflamatório e aumento da pressão intraóssea, resultando em áreas desvitalizadas. A progressão do quadro por um período superior há 3 meses, caracteriza a osteomielite crônica, onde há necrose isquêmica do osso com perda dos fragmentos avasculares, evoluindo em alguns casos para fístulas e fraturas patológicas (Gomes et al., 2013).

Quando não tratada de forma adequada podem surgir complicações, como a sepse e a necessidade da amputação dos membros (Momodu et al., 2020). Recém-nascidos e indivíduos portadores de doença falciforme possuem risco elevado de sequelas ortopédicas, as principais consequências nestes casos incluem a deformidade angular dos membros, relacionada à parada parcial do crescimento e discrepância no tamanho dos membros inferiores (Ilharreborde, 2015).

Diante da sua complexidade, diversas especialidades médicas estão envolvidas no tratamento da osteomielite, incluindo cirurgia ortopédica, microbiologia e áreas de biologia e biomecânica. O objetivo principal do tratamento é o controle do processo infeccioso, que é definido como a ausência de qualquer sinal de infecção, no local inicial ou contíguo, por pelo menos um ano após o fim da terapia antimicrobiana. Na infecção aguda, os componentes do seu manejo incluem a compensação clínica do paciente, o uso de antibióticos, a abordagem cirúrgica e o uso de técnicas de reconstrução, se necessárias (Pérez et al., 2014).

A terapia de primeira linha é o uso de antibiótico por cerca de 6 semanas, considerando a intervenção cirúrgica no caso de falha ao tratamento conservador. A terapêutica deve ser instituída após a coleta de culturas conforme a susceptibilidade do patógeno, sendo que a via de escolha é parenteral, embora diversos estudos demonstrem a efetividade da terapia oral (Gomes et al., 2013) .

Atualmente, em virtude do desenvolvimento da resistência bacteriana a determinados antibióticos, houve insucesso em alguns casos. Com base em estudos, observou-se que em vigência de antibacterianos cerca de 68% dos pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas e 39,4% apresentam recidiva do quadro clínico ao final do acompanhamento (Pozo et al., 2018). Outros dados sugerem que 30% a 50% dos pacientes apresentam recorrência de infecção dentro de 12 meses (Gomes et al., 2013).

Sendo assim, esta revisão de literatura busca promover uma atualização sobre o tratamento antibacteriano da doença a partir de evidências científicas, demonstrando os progressos na terapia antimicrobiana, incluindo o uso de sistemas de administração de medicamentos, a fim de propor a melhor abordagem terapêutica para a osteomielite aguda.

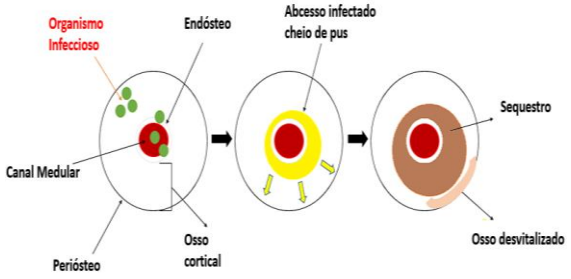


Figura 1. Patogênese da osteomielite.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão da literatura foi conduzida pela pesquisa das informações no Google Scholar, Cochrane, Medline e PubMed no período de 01 a 24 de maio de 2020 utilizando-se os uni-termos “treatment of acute osteomyelitis” e “Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection”. Limitou-se ao período de 2015 a 2020, buscando texto completo do tipo ensaio clínico, revisão sistemática e meta-análise, em qualquer idioma. Os resultados encontrados foram revisados individualmente, incluindo os que abordavam desfechos relevantes para a atualização para a composição deste trabalho.

Ao pesquisar os termos “treatment of acute osteomyelitis” foram encontrados nos indexadores Cochrane, Google Scholar e PubMed 4, 26 e 190 resultados, respectivamente, sendo eleitos 7 estudos. Ao utilizar os termos “Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection” no Medline foram encontrados 7 resultados, sendo eleito 1 para o estudo. Ao pesquisar os artigos no PubMed usando o indexador "Osteomyelitis/therapy", foram encontrados 184 resultados, nos quais 12 foram selecionados para esta revisão. De um total de 411 estudos analisados, optamos por eleger 24 para este trabalho.

Após determinar os estudos que seriam incluídos na revisão, realizamos a exclusão dos duplicados e o exame do registro por dois revisores independentes com base nos títulos e resumos. Os textos completos foram analisados, sendo selecionados os estudos relevantes para esta revisão. Aqueles considerados aceitáveis apresentavam os seguintes critérios de inclusão: (1) abordagem temática relacionada ao tratamento antibacteriano da forma aguda da osteomielite; (2) artigos originais publicados no período de 2015 a 2020; (3) texto completo do tipo ensaio clínico, revisão sistemática e meta-análise; (4) textos em qualquer idioma. Os critérios de exclusão compreendiam: (1) a abordagem terapêutica da forma crônica da doença; (2) textos publicados antes de 2015; (3) artigos duplicados (Figura 02). Desacordos foram resolvidos consultando um terceiro revisor.

A questão norteadora seguida na elaboração do trabalho é “Quais as atualizações relacionadas ao tratamento antibacteriano da forma aguda da osteomielite?”. Esta revisão se baseia na literatura atual disponível publicamente e não necessita de aprovação ética formal.

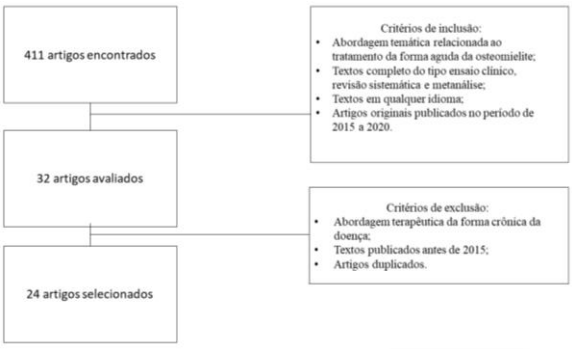


Figura 2. Organograma descrevendo a estratégia de busca que levou aos 24 estudos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nesta revisão, 24 estudos foram eleitos para análise, atendendo aos critérios de inclusão. Componentes do manejo da osteomielite aguda incluem seu reconhecimento e tratamento precoce, com adoção da 1) compensação clínica do paciente, 2) antibioticoterapia, 3) abordagem cirúrgica e 4) técnicas de reconstrução.

O primeiro passo após o diagnóstico é a melhora das condições clínicas do hospedeiro, com vista ao controle das doenças sistêmicas como diabetes, desnutrição, imunossupressão e doença vascular. De forma concomitante a isso, após coleta de material para cultura, o tratamento medicamentoso deve ser instituído (Long et al., 2018) .

A antibioticoterapia é o padrão-ouro para o tratamento da osteomielite aguda. Antibióticos considerados bactericidas contra os organismos infectantes são frequentemente necessários. O medicamento é inicialmente escolhido em base empírica para cobrir os patógenos mais frequentes responsáveis dessa condição, conforme a idade do

indivíduo e seus fatores de risco. Posteriormente, o tratamento é conduzido com base nos antibiogramas obtidos das investigações realizadas (hemocultura, líquido intra-articular ou fragmento ósseo) (Castellazzi et al., 2016) .

Em relação aos antibacterianos foi observado que os Beta-lactâmicos orais podem ser recomendados tanto na osteomielite pediátrica como na adulta (Gomes et al., 2013). Dentre eles, as Cefalosporinas orais são frequentemente usadas clinicamente e medicamentos como Ceftriaxona, são os preferidos, especialmente na terapia ambulatorial, diante da necessidade de administrar apenas uma vez ao dia (Castellazzi et al., 2016).

A Clindamicina, pertencente ao grupo das Lincosamidas, destaca-se diante da sua atividade contra a maioria das bactérias Gram-positivas, possuindo excelente biodisponibilidade oral e altas taxas séricas ósseas (Gomes et al., 2013).

O uso da Penicilina G, Ceftriaxona, Clindamicina, Cefazolina e Oxacilina é mais eficaz em casos de infecção por Estafilococos sensível a Penicilina, considerando-se o uso de Vancomicina, Linezolida ou Daptomicina em casos refratários. A Vancomicina é usada no tratamento de S. aureus resistente à Meticilina (MRSA) e Enterococcus resistentes à Ampicilina (Gomes et al., 2013).

Infelizmente, a resistência a esse antibiótico já foi reconhecida como um grande problema no tratamento de patógenos Gram-positivos e dados crescentes sugerem que ela está perdendo sua capacidade clínica e potência microbiológica. Diante da resistência bacteriana, 30% a 50% dos pacientes apresentam recorrência de infecção dentro de 12 meses (Gomes et al., 2013).

Desse modo, a Linezolida, que pode ser administrada por via oral ou intravenosa, representa uma nova classe de antibióticos potencial substituta da Vancomicina. É ativa contra organismos Gram-positivos, incluindo MRSA e Enterococcus resistentes à Vancomicina (VRE) (Gomes et al., 2013).

A Daptomicina é um novo lipopeptídeo cíclico parenteral com atividade bactericida contra Gram-positivos resistentes a múltiplas drogas que pode ser utilizada na presença de MRSA (Gomes et al., 2013). A Oritavancina, um novo glicopeptídeo também demonstrou efetividade no tratamento do S. aureus resistente à Meticilina (Hise et al., 2019), bem como atividade contra cepas de VRE, por conta da ruptura da membrana celular bacteriana, além da inibição da sua síntese (Gould et al., 2012).

Diante das infecções relacionadas à presença de próteses, vários estudos revelam que a associação entre antibióticos administrados pela via oral, como Ciprofloxacina, Ofloxacina ou Ácido Fusídico, bem como a Rifampicina na terapia é eficaz. A Rifampicina penetra nos biofilmes e mata organismos na fase séssil de crescimento (Gomes et al., 2013). Além disso, o uso da Rifampicina na dose de 600mg por dia por 6 semanas em pacientes com osteomielite e diabetes mellitus demonstrou a redução da necessidade de amputação nesses doentes (Bessesen et al., 2020).

Para infecções por Estreptococos e Enterococcus a Penicilina G Cristalina é o medicamento de escolha, outras opções incluem o uso da Ampicilina e Vancomicina. Se presença de Enterobactérias opta-se pela Ceftriaxona ou Ciprofloxacina. Em infecções por Pseudomonas aeruginosa ou Enterobacter spp recomenda-se o uso do Cefepime ou Meropenem (Gomes et al., 2013).

Em relação ao tempo de uso das terapias sem ressecção cirúrgica do osso infectado não há consenso na literatura (Turnbull et al., 2017). Há recomendações de esquemas que variam de duas a seis semanas, para permitir melhora da ferida local e revascularização. No entanto, outros autores orientam estender o tempo por vários meses. De forma geral, o tratamento com antibióticos deve ser instituído por cerca de 4 a 6 semanas (Alvares e Mimica, 2020).

Quanto à via de administração do medicamento, antimicrobianos parenterais continuam sendo preconizados por 4 a 6 semanas no tratamento da osteomielite aguda (Alvares e Mimica, 2020). Porém, verifica-se que ambas as apresentações oral e endovenosa possuem a mesma eficácia. Esquemas combinados podem ser usados a fim de otimizar o tratamento (Gomes et al., 2013) .

Sobre a necessidade de procedimentos cirúrgicos, estudos demonstram que até 90% dos indivíduos não precisam de maiores intervenções, respondendo ao tratamento conservador, em especial quando o diagnóstico foi estabelecido precocemente. Por esse motivo não estão recomendadas cirurgias de forma rotineira (Alvares e Mimica, 2020).

As abordagens cirúrgicas têm por objetivo a remoção mecânica dos tecidos infectados e desvitalizados (Pozo et al., 2018). As principais indicações para o procedimento cirúrgico incluem: preservação máxima da função do membro acometido; diagnóstico microbiológico (através da aspiração de líquido sinovial ou biópsia óssea) para o controle do foco infeccioso; ausência de resposta adequada à terapia antimicrobiana dentro de 72-96 horas, com persistência da febre e elevação das provas de atividade inflamatória; e necessidade de aspiração ou drenagem de coleções e desbridamento de áreas necróticas (Alvares e Mimica, 2020).

Após a cirurgia enxertos cutâneos ou pedículos podem ser necessários para a reconstrução, adicionando uma cobertura vascularizada e elevando a concentração de antibióticos no sítio da infecção, bem como, reduzindo as sequelas. Antibióticos de

amplo espectro devem ser continuados por pelo menos 3 semanas após a intervenção cirúrgica. Sendo, muitas vezes, necessária antibioticoterapia de longo prazo (Pozo et al., 2018).

A osteomielite representa um desafio terapêutico, diante da variedade de agentes microbianos, dos fatores de risco inerentes aos pacientes, das diferentes vias de contaminação e da resistência bacteriana. Sendo que, se não tratada de forma adequada causa drásticas consequências, resultando em incapacidade crônica, comprometimento da qualidade de vida e aumento do risco de morte.

Nota-se que o principal objetivo no tratamento é prevenir a progressão para a forma crônica e assim minimizar os danos do paciente. Para tanto, a terapia deve ser integrada entre diferentes especialidades e instituída de forma precoce e eficaz. O tratamento principal da osteomielite compreende o uso de antibióticos. A terapêutica necessita ser instituída de maneira empírica após a cultura e deve ser guiada conforme os padrões de susceptibilidade dos microrganismos (Castellazzi et al., 2016) .

Um desafio na abordagem terapêutica constitui a presença de MRSA. Diante disso, um estudo demonstrou que a Oritavancina pode ser uma alternativa nestes casos. Esta avaliação retrospectiva de 134 pacientes tratados com quatro a seis doses semanais de Oritavancina verificou que no final da terapia foi alcançada cura ou melhora clínica em 88% dos pacientes. Os afetados foram tratados com 1200 mg inicialmente e em seguida 800 mg de Oritavancina. Infecção persistente ou recidivante foi diagnosticada em 10,8% dos pacientes e foram notificadas reações adversas em 3,7% das pessoas, incluindo hipoglicemia e taquicardia, o que pode ser um fator limitante do seu uso (Hise et al., 2019).

Outra análise realizada em crianças hospitalizadas com osteomielite hematogênica aguda comparou os resultados do tratamento entre pacientes com osteomielite que receberam e não receberam antibióticos iniciais usados para MRSA. As taxas de readmissão em noventa dias para pacientes que receberam cobertura empírica do MRSA foi 9,0% vs 8,7% para aqueles que receberam somente cobertura para MSSA. Para pacientes com cobertura MRSA, a taxa de readmissão em 180 dias foi de 10,9% em comparação com 11,2% para pacientes com cobertura somente de MSSA (McBride et al., 2020).

Sendo assim, nessas crianças o tratamento antibiótico usado para atingir MRSA foi associado a uma maior taxa de readmissão em comparação com o tratamento antibiótico precoce usado para atingir o MSSA, mas não o MRSA. Desse modo, nota-se que o uso de antibióticos contra agentes Meticilina resistentes deve ser ponderado (McBride et al., 2020) .

Outros fatores que dificultam o tratamento são o uso de próteses e a presença de diabetes mellitus. Nestes casos o uso da Rifampicina na dose de 600mg por dia por 6 semanas demonstrou a redução da necessidade de amputação nesses doentes. Ressalta-se, ainda, que a osteomielite por pé diabético é mais difícil de tratar do que a osteomielite não-diabética, a terapia combinada nem sempre é tão bem-sucedida devido à cronicidade das úlceras (Bessesen et al., 2020).

Para infecções precoces em implante da coluna vertebral (30 dias ou menos após a cirurgia) ou implantes em local com infecção ativa, recomenda-se o tratamento parenteral inicial associado à Rifampicina. No entanto, um fator limitante do uso deste antibacteriano foi o desenvolvimento de resistência, incapacidade do paciente tolerar seus efeitos adversos e interações medicamentosas frequentes (Gomes et al., 2013).

Em relação ao tempo de uso das terapias antibacterianas não há consenso na literatura. Dessa forma, recomenda-se seu uso prolongado por cerca de 4 a 6 semanas (Alvares e Mimica, 2020), o que é compatível com abordagens já utilizadas.

Quanto à via de administração do medicamento, verifica-se que o tratamento da osteomielite com antibióticos VO pode servir como uma alternativa aos EV, mostrando eficácia semelhante e menor tempo de internação. A antibioticoterapia oral não é inferior à intravenosa quando usada durante as primeiras 6 semanas para infecção ortopédica complexa. Desse modo, a via de administração ideal para a antibioticoterapia pode ser o tratamento parenteral ou oral, ou o tratamento inicial parenteral seguido do tratamento oral, dependendo das circunstâncias individuais do paciente (Li et al., 2019).

Quando avaliada a diferença nos resultados do tratamento dos pacientes com antibióticos por via oral (VO) ou endovenosa (EV) em uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes, os resultados mostraram a aplicabilidade de ambas as vias terapêuticas. Neste estudo 83 indivíduos foram avaliados e divididos em dois grupos: (1) 41 pacientes em uso de antibióticos EV por pelo menos 4 semanas ou (2) 48 pacientes em uso de antibióticos VO por pelo menos 4 semanas, sendo que ocorreu falha no tratamento em 14 pacientes no grupo EV (34,15%) e em 17 pacientes no grupo VO (35,42%) (Turnbull et al., 2017).

Análise de subgrupos de indivíduos com diabetes mellitus, doença vascular periférica, índice de massa corporal $\geq$ 30 kg /m², e aqueles com $\geq$ 65 anos também não encontraram diferença entre os grupos. Após pelo menos 4 semanas de antibioticoterapia, 10 pacientes do grupo EV e 5 no grupo VO apresentaram amputação do osso infectado. O tempo de internação foi significativamente maior no grupo EV (8,55 dias) em comparação com o grupo VO (2,23 dias) (Turnbull et al., 2017) .

Outro estudo com a mesma finalidade foi realizado com 1054 adultos em tratamento para infecção óssea ou articular em 26 centros do Reino Unido, dentro de 7 dias após a cirurgia (ou, se a infecção estava sendo gerenciada sem cirurgia, 7 dias após o início do tratamento com antibióticos), sendo que os participantes receberam antibióticos intravenosos ou orais para completar as primeiras 6 semanas de terapia. Entre os 1054 participantes (527 em cada grupo), estavam disponíveis dados finais para 1015 (96,3%). A falha do tratamento ocorreu em 74 dos 506 participantes (14,6%) no grupo intravenoso e 67 de 509 participantes (13,2%) no grupo oral (Li et al., 2019).

Em uma coorte retrospectiva o uso do cateter venoso central de inserção periférica de longa permanência (PICC) e a terapia oral para o tratamento da osteomielite aguda foram comparados. Entre crianças hospitalizadas de 1º de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2012 em 36 hospitais infantis, as crianças tratadas com antibióticos por via oral não sofreram mais falhas no tratamento do que aquelas tratadas com antibióticos pela via PICC, a qual, ainda, apresentou aumento de infecções associadas ao cateter de longa permanência. A amostra foi de 1005 pacientes com uso de antibióticos orais na alta, enquanto 1055 receberam antibióticos administrados pelo PICC (Keren et al., 2015).

Anteriormente, preconizava-se ao menos duas semanas de terapia endovenosa, porém nota-se que ciclos mais curtos com transição para esquema antimicrobiano oral precoce ou o uso da terapia somente por via oral são igualmente efetivos.

CONCLUSÃO

Achados evidenciam a necessidade de garantir uma abordagem terapêutica adequada e atualizada para a osteomielite em virtude do ônus pessoal, emocional e econômico que a doença impõe para indivíduos com infecção óssea e a comunidade. Antibióticos efetivos tanto contra organismos Gram-positivos como contra Gram-negativos devem ser administrados por via oral ou endovenosa até que os resultados da cultura estejam disponíveis. Os medicamentos normalmente são administrados por cerca de 6 semanas e quando realizados procedimentos cirúrgicos são indicados por longo prazo.

Outras perspectivas e comparações de diferentes esquemas antimicrobianos e abordagens são necessárias para permitir a elaboração de protocolos terapêuticos visando obter os melhores resultados no gerenciamento da osteomielite aguda.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

ALVARES PA; MIMICA MJ. Osteoarticular infections in pediatrics. Jornal de Pediatria, v.96, 58-64, 2020.

BESSESEN, MT. et al. A multicenter randomized placebo controlled trial of rifampin to reduce pedal amputations for osteomyelitis in veterans with diabetes (VA INTREPID). BMC Infectious Diseases, v.1, 1-12, 2020.

BRADY, RA. et al. Osteomielite: panorama clínico e mecanismos de persistência de infecção. Clin. Microbiol. Newsletter, v. 28, 65-72, 2006.

CASTELLAZZI, L. et al. Update on the Management of Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis. Int. J. Mol. Sci., v.855, 1-9, 2016.

CHIAPPINI, E. et al. Practical Issues in Early Switching from Intravenous to Oral Antibiotic Therapy in Children with Uncomplicated Acute Hematogenous. Int. J. Environ. Res. Public Health, v.3557, 1-8, 2019.

EID, AJ; BERBARI, EF. Osteomielite: uma revisão da fisiopatologia, modalidades das opções diagnósticas e terapêuticas. J. Med. Liban, v.1, 51-60, 2012.

FAUCI, A. et al. Harrison medicina interna. 19º ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana Brasil, 2017.

GOGIA, JS. et al. Antibioticoterapia local na osteomielite. Semin. Plast. Surg, v.23, 100-107, 2009.

GOMES, D. et al. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.49, 13-27, 2013.

GOULD, IM. et al. Novas ideias em Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) patogênese, tratamento e resistência. Int. J. Antimicrob. Agents, v.39, 96-104, 2012.

HISE, NWV. et al. Successful Treatment of Acute Osteomyelitis with Once-Weekly Oritavancin, v.2, 517, 2019.

HUANG, C. et al . Chronic osteomyelitis increases long-term mortality risk in the elderly: a nationwide population-based cohort study. BMC Geriatrics, v.72, 1-7, 2016.

ILHARREBORDE, B. Sequelae of pediatric osteoarticular infection. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research., v.1, 129-137, 2015.

KEREN, R. et al. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. JAMA Pediatr, v.2, 120–128, 2015.

LEW, DP; WALDVOGEL, FA. Osteomielite: conceitos atuais. N. Engl. J. Med., v.336, 999-1007, 1997.

LI , HK. et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. N Engl J Med, v.5, 425-436, 2019.

LONG, B. et al. Evaluation and Management of Septic Arthritis and its Mimics in the Emergency Department. Western Journal of Emergency Medicine, v.20, 331-341, 2018.

MCBRIDE, S. et al. Comparison of Empiric Antibiotics for Acute Osteomyelitis in Children. Hospital Pediatrics, v.8, 280-287, 2020.

MCPHEE, S; PAPADAKIS, M. Diagnóstico médico atual e tratamento. McGraw Hill, v.1, 880-882, 2007.

MOMODU, II; SAVALIYA, V. Osteomyelitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, v.1, 1-19, 2020.

MONTANARO, L. et al. Patogenética emergente mecanismos da osteomielite relacionada ao implante por Staphylococcus aureus. J. Int. Artif., v.34, 781-788, 2011.

PÉREZ, LP. et al. Osteomyelitis: A Descriptive Study. Clinics in Orthopedic Surgery, v.6, 20-25, 2014.

POZO, EG. et al. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. Rev Esp Quimioter., v.3, 217-225, 2018.

TURNBULL, C. et al. Oral vs. Intravenous Antibiotics for the Treatment of Acute Bacterial Osteomyelitis in the Veteran Population. OFID, v.4, S96, 2017.