

# Velocidade de hemossedimentação (VHS) como marcador laboratorial de resposta terapêutica na osteomielite aguda

## *Erythrocyte sedimentation rate (ESR) as a laboratorial marker for therapeutic response in acute osteomyelitis*

### Resumo

**Introdução:** a osteomielite é um processo inflamatório-infeccioso ósseo potencialmente grave que pode ocasionar sequelas. *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico e as manifestações clínicas mais comuns incluem: irritabilidade, febre, sinais flogísticos e pseudoparalisia. O diagnóstico depende da suspeita clínica, e os exames complementares, como velocidade de hemossedimentação (VHS), podem auxiliar no diagnóstico. **Objetivo:** apresentar um caso de osteomielite aguda em lactente e discutir a importância do VHS como ferramenta laboratorial para o diagnóstico dessa condição e para o acompanhamento da resposta ao tratamento instituído. **Descrição do caso:** lactente de 8 meses, previamente hígida, apresentou impotência funcional em ombro direito, edema articular e febre após episódio de flebite durante uma internação por bronquiolite aguda. Na hemocultura houve crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina associado à comunidade (CA-MRSA). Exames de imagem revelaram acometimento ósseo e articular, e exames laboratoriais corroboraram o diagnóstico de osteomielite aguda. Realizou tratamento com vancomicina venosa por seis semanas e clindamicina oral por mais duas semanas, apresentando evolução clínica e laboratorial favoráveis. **Discussão:** a VHS é um exame laboratorial inespecífico, porém utilizado como auxiliar no diagnóstico de várias afecções. É útil na documentação de processo inflamatório, na avaliação do grau de extensão e, em alguns casos, como acompanhamento da resposta ao tratamento. Além disso, VHS é o exame laboratorial mais sensível no diagnóstico de infecções osteoarticulares, pois geralmente encontra-se aumentado desde a fase inicial da doença, contribuindo, junto com os aspectos clínicos e radiológicos, para seu diagnóstico e controle do tratamento.

**Palavras-chave:** Osteomielite. Diagnóstico. Lactente. Cuidado da criança.

#### Lucas Saraiva da Silva

Acadêmico de Medicina na Universidade Federal Fluminense.

#### Marcelo Velmovitsky

Acadêmico de Medicina na Universidade Federal Fluminense.

#### Ingrid David Giuliani Maraboti

Médica-Residente em Pediatria no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense.

#### Danielle Plubins Bulkool

Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. Professora-Assistente do Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense.

#### Rafael Del Castillo Vilalba

Mestre em Pediatria. Professor-Adjunto do Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense.

#### Claudete Aparecida Araújo Cardoso

Pós-Doutora em Saúde Pública. Professora-Associada do Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense.

#### Salim Kanaan

Mestre em Ciências Biológicas (Biofísica). Professor-Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense.

#### Instituição:

Universidade Federal Fluminense

#### Correspondência:

kanaanrm@gmail.com.br

Recebido em: 11.6.2017

Aprovado em: 3.8.2017

## Abstract

**Introduction:** osteomyelitis is a potentially serious inflammatory infectious bone process which can lead to sequelae. *Staphylococcus aureus* is the main etiological agent and the most common clinical manifestations include: irritability, fever, phlogistics signs and pseudo-paralysis. Diagnosis depends on clinical suspicion, and complementary tests, such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), may aid in diagnosis. **Objective:** to present a case of acute osteomyelitis in infant and to discuss the importance of ESR as a laboratory tool for the diagnosis of this condition and for monitoring the response to the treatment. **Case description:** eightmonthold infant, previously healthy, presented functional impotence in the right shoulder, joint edema and fever after an episode of phlebitis during hospitalization for acute bronchiolitis. In the blood culture there was growth of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Image exams revealed bone and joint involvement, and laboratory tests corroborated the diagnosis of acute osteomyelitis. She underwent venous vancomycin treatment for six weeks and oral clindamycin for two weeks, presenting favorable clinical and laboratory evolution. **Discussion:** ESR is a non-specific laboratory test, but used as an aid in the diagnosis of various conditions. It is useful in documenting the inflammatory process, assessing the degree of extension, and in some cases, as a follow-up of the treatment response. In addition, ESR is the most sensitive laboratory test in the diagnosis of osteoarticular infections, since it's usually increased from the initial stage of the disease, contributing along with clinical and radiological aspects, to its diagnosis and treatment control.

**Keywords:** Osteomyelitis. Diagnosis. Infant. Child care.

## INTRODUÇÃO

A osteomielite é um processo inflamatório-infeccioso ósseo, usualmente causado por bactérias, ocorrendo de forma característica na metáfise de ossos longos, iniciando-se na região medular e progredindo, posteriormente, para a região cortical. A maioria dos casos de osteomielite em crianças apresenta disseminação hematogênica; em muitas situações, observa-se na história clínica a ocorrência prévia de feridas traumáticas, manipulação cirúrgica e processos infecciosos contíguos.<sup>1,2</sup> A doença é duas vezes mais comum no sexo masculino, possivelmente devido ao comportamento mais arriscado em relação ao sexo feminino, o que

predis põe a eventos traumáticos.<sup>1,3</sup>

Apesar de a osteomielite ter uma baixa prevalência, de cerca de 0,14 para cada 100 pacientes, pode gerar comprometimentos duradouros e sequelas incapacitantes, visto que é possível acometer a fise dos ossos.<sup>4</sup> *Staphylococcus aureus* aparece como o principal agente etiológico, independentemente da faixa etária, sobretudo após o advento da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B, o que modificou o perfil microbiológico da patologia.<sup>1,2,5</sup>

As manifestações clínicas mais comuns incluem: irritabilidade, febre, sinais flogísticos na região acometida e pseudoparalisia. Em geral, apenas um sítio ósseo é acometido; múltiplos

sítios ósseos são acometidos em menos de 10% dos casos.<sup>3</sup> Além disso, a osteomielite aguda representa um diagnóstico diferencial nos casos de febre de origem obscura.<sup>1</sup>

O diagnóstico depende da suspeita clínica, baseada na anamnese e no exame físico do paciente,<sup>7</sup> e a hemocultura deve ser solicitada em todos os casos suspeitos para a instituição do tratamento mais adequado.<sup>3</sup> Outrossim, outros exames que auxiliam no diagnóstico e na conduta terapêutica são: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS) e dosagem de proteína C reativa (PCR).<sup>3</sup> A aspiração de secreção óssea para Gram e cultura aparece como ferramenta

laboratorial para o diagnóstico definitivo.<sup>3</sup> Entretanto, a biópsia é um método ainda mais confiável e tem vantagem de fornecer tecido para o exame histopatológico.<sup>7</sup>

Exames de imagem também são úteis na investigação do paciente com suspeita de osteomielite aguda. A radiografia simples, apesar de ser um exame rápido e acessível, possivelmente mostrará alterações compatíveis com a doença, como as lesões líticas, após duas a três semanas de evolução do quadro. Dessa forma, uma radiografia normal não exclui o diagnóstico de osteomielite aguda na fase inicial da doença, sendo um método de baixo valor preditivo negativo.<sup>1</sup>

A cintilografia com tecnécio é um exame bastante sensível e útil para o diagnóstico da osteomielite, principalmente se um osso longo for afetado, se há múltiplas lesões ósseas disseminadas ou se os sintomas não forem precisamente localizados. A tomografia computadorizada expõe o paciente a elevado índice de radiação, não sendo um método de imagem recomendado ou empregado rotineiramente nessa situação.<sup>1</sup>

A ressonância magnética é considerada o melhor método de imagem para detectar mudanças de consistência no osso com osteomielite aguda, diferenciar infecção óssea de infecção de partes moles, bem como avaliar a extensão do processo infeccioso.<sup>2</sup> No entanto, trata-se de um método que nem sempre está disponível, apresenta alto custo, e tem como inconveniente o fato de necessitar de sedação e monitorização em crianças muito pequenas para a realização do exame.<sup>1</sup>

A osteomielite pode ser identificada pelo método de imagem, mas, sempre que possível, deve ser realizada cultura com antibiograma para determinar o agente etiológico e seu perfil de

sensibilidade antimicrobiana, a fim de otimizar o manejo clínico e contribuir para o sucesso terapêutico.<sup>1</sup>

A oxacilina e, como alternativa a cepas resistentes à oxacilina, a vancomicina são os fármacos empiricamente recomendados no tratamento da osteomielite aguda. Isso se deve à necessidade de cobertura antimicrobiana contra o agente etiológico mais prevalente, *Staphylococcus aureus*. O tratamento deve durar, minimamente, de quatro a seis semanas, e ser administrado, preferencialmente, pela via intravenosa.<sup>1</sup>

A prevenção da osteomielite passa pelos cuidados para se evitar os eventos traumáticos ou as complicações relacionadas aos cuidados em saúde, já que apresenta disseminação hematogênica, estando relacionada a intervenções cirúrgicas, procedimentos invasivos e acessos vasculares com equipamentos contaminados. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso de osteomielite aguda em lactente e discutir a importância da VHS como ferramenta laboratorial para o diagnóstico dessa condição e para o acompanhamento da resposta ao tratamento instituído, tendo em vista a grande disponibilidade desse exame, seu baixo custo, a facilidade em executá-lo, bem como sua elevada sensibilidade e o perfil bioquímico favorável ao acompanhamento terapêutico.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense (CAAE n. 01741512.7.0000.5243).

## DESCRIÇÃO DO CASO

S. T. C., 8 meses, sexo feminino, parida, brasileira, natural de São Gonçalo – RJ e procedente de Maricá – RJ.

História gestacional sem intercorrências, com sorologias maternas negativas. Nascida a termo, com peso de 2.950 g, Apgar 9/9, mantendo aleitamento materno exclusivo até os três meses de

vida, quando foi iniciada complementação com fórmula láctea. Lactente previamente hígida, sem comorbidades. Nega internações e/ou uso prévio de antimicrobianos.

A criança apresentou quadro clínico de bronquiolite aguda em 25/10/2016, necessitando de hospitalização na ocasião; na admissão, apresentava hemoglobina de 13 g/dl, leucograma sem alterações e PCR de 34 mg/dl (VR até 6 mg/dl). Após cinco dias de internação hospitalar, desenvolveu flebite em local de punção venosa no membro inferior esquerdo, evoluindo com febre alta (39,5 °C), cianose e hipotonia generalizada. Em investigação do quadro séptico foi realizada hemocultura, com crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina associado à comunidade (CA-MRSA).

Os demais exames (liquor, ecocardiograma, raio-X de tórax e urinocultura) não apresentaram alterações. Hemograma evidenciou hemoglobina = 11,8 g/dl; hematócrito = 37,7%; contagem de leucócitos = 14.500 células/mm<sup>3</sup>, com 5% de bastões e PCR = 150 mg/dl. Na ocasião, foi iniciada vancomicina, recebendo alta após 18 dias de internação hospitalar, a despeito de um quadro de dor à mobilização de ombro direito e exames laboratoriais ainda alterados, com anemia (Hb = 10 g/dl) e aumento de PCR (53 mg/dl).

Quatro dias após a alta hospitalar, a lactente iniciou quadro de impotência funcional de ombro direito, associado a edema e piora da dor à palpação da articulação, irritabilidade, choro frequente e recusa alimentar, sem febre. Foi reinternada na época, sendo submetida a exames de imagem: ultrassonografia comparativa de ombro direito e esquerdo revelou presença de líquido periarticular em ombro direito e radiografia de ombro direito evidenciou irregularidade óssea na metáfise proximal

Tabela 1 – Parâmetros laboratoriais durante a evolução clínica da paciente

	25/10/16	30/10/16	12/11/16	18/11/16	24/11/16	9/12/16	23/12/16	6/1/17
Evento/exame realizado	Internação por bronquiolite	Flebite MIE Início de vancomicina IV	Alta com dor em ombro direito	Reinternação com osteomielite Início de vancomicina IV	Artrocentese de ombro direito	Controle semanal do VHS	Melhora clínica Alta hospitalar com clindamicina VO	Término do tratamento com clindamicina VO
VHS (mm/h)	–	–	–	80	105	33	26	8
PCR (mg/dl)	34	150	53	70	38	0,39	–	–
Hb (g/dl)	13	11,8	10	9,9	9,5	9,9	–	–

IV = intravenoso; VO = via oral; MIE = membro inferior esquerdo; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C reativa; Hb = hemoglobina. O valor de referência da PCR na instituição da primeira internação é até 6,0 mg/dl (período de 25/10/2016 a 18/11/2016), enquanto que na segunda instituição é até 0,3 mg/dl (período compreendido entre 24/11/2016 e 6/1/2017).

do úmero, notadamente em sua porção medial, com áreas hipertransparentes de permeio. Exames laboratoriais mostraram anemia microcítica hipocrômica (Hb = 9,5 g/dl), leucocitose (17.000 células/mm<sup>3</sup>), e aumento de PCR (70 mg/dl) e VHS (80 mm/h VR até 20 mm/h). Na ocasião, foram realizados os diagnósticos de artrite séptica e osteomielite, sendo iniciada vancomicina.

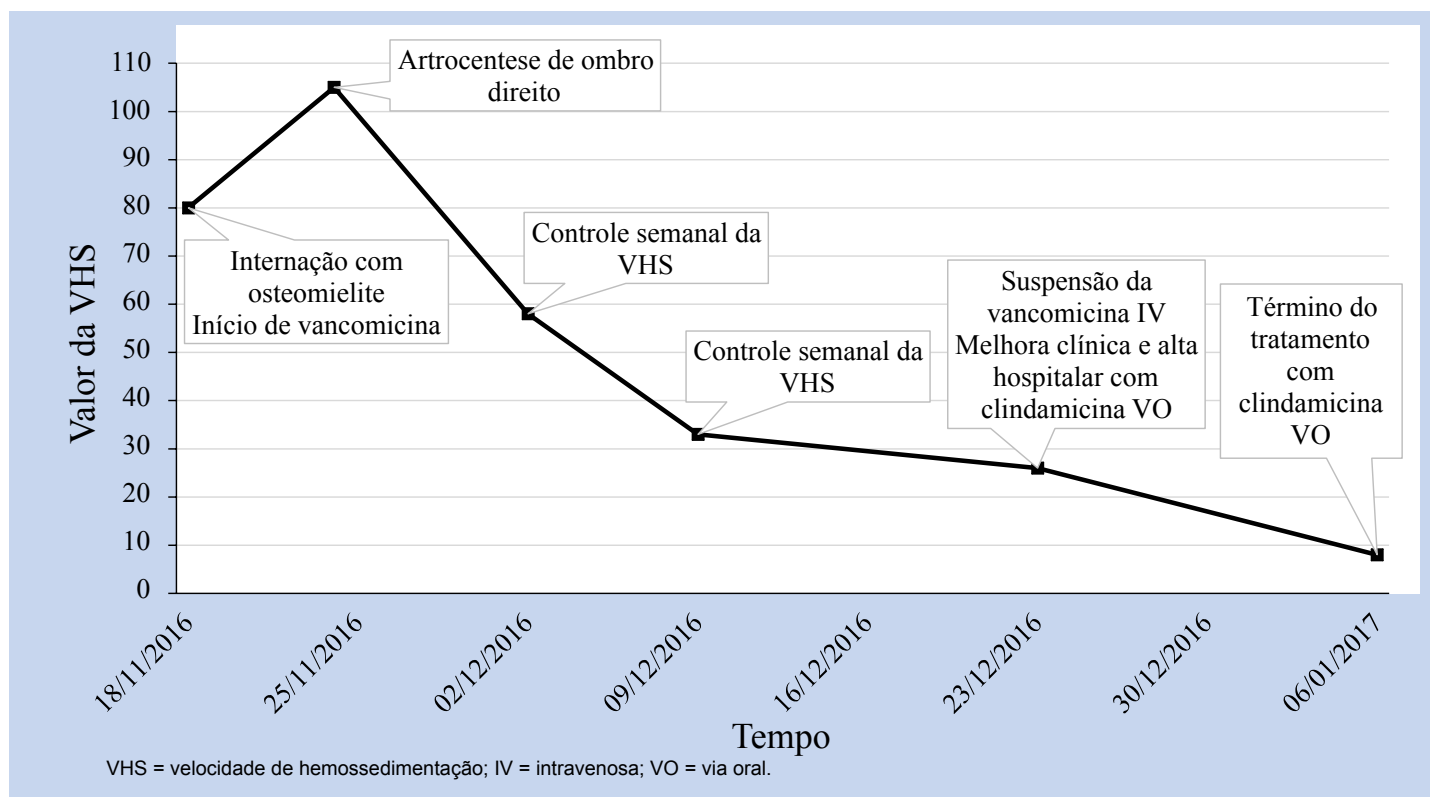
A criança deu entrada no nosso serviço em 24/11/2016, encaminhada da

unidade de origem para abordagem cirúrgica. Na admissão foi realizada artrocentese de ombro direito sem saída de secreção e sem necessidade de abordagem por via aberta.

Manteve antibioticoterapia venosa por seis semanas, com avaliação da resposta com dosagem semanal da VHS. A tabela 1 mostra que a mesma apresentou queda semanal progressiva, mas seus níveis ainda permaneciam elevados, apesar da melhora clínica. Devido

à estabilidade clínica da criança, optou-se por alta hospitalar em 23/12/2016, quando VHS era de 26 mm/h, com clindamicina oral por mais duas semanas, apresentando resolução completa do quadro clinicolaboratorial após completado o esquema terapêutico. Em 6/1/2017, último dia do tratamento, apresentava VHS de 8 mm/h. A criança segue acompanhamento ambulatorial, com boa resposta clínica, sem sequelas motoras. O gráfico 1 correlaciona

Gráfico 1 – Evolução da VHS durante tratamento da osteomielite



os principais eventos durante o tratamento da osteomielite com os valores da VHS.

## DISCUSSÃO

O caso apresentado trata de uma lactente com diagnóstico de osteomielite aguda e artrite séptica secundárias à sepse de foco cutâneo por CA-MRSA.

O diagnóstico foi confirmado com alterações de imagens compatíveis e com o isolamento do agente etiológico na hemocultura. A extensão do processo inflamatório e a resposta ao tratamento instituído foram acompanhadas com dosagens seriadas da VHS.

A VHS é a taxa na qual os eritrócitos precipitam no período de uma hora. Trata-se de um exame muito sensível, porém pouco específico, alterando-se em processos inflamatórios disseminados, não sendo indicado para rastreio de doenças em pacientes assintomáticos ou com sintomas inespecíficos. Em um processo inflamatório, alguns mediadores, como interleucinas e fator de necrose tumoral (TNF), estimulam as células hepáticas a produzir proteínas que são reagentes de fase aguda, como fibrinogênio, proteína C reativa (PCR), haptoglobina e complemento. O fibrinogênio é capaz de neutralizar as cargas do ácido siálico presente nas membranas eritrocitárias, elevando, desse modo, a VHS.<sup>8</sup>

Apesar de sua inespecificidade, a VHS é muito útil, amplamente disponível, apresenta baixo custo e tem sido largamente empregada para auxiliar o diagnóstico de várias condições clínicas e na avaliação da gravidade de doenças.<sup>8</sup> A VHS pode ser utilizada na documentação de processo inflamatório, infeccioso e neoplásico, na avaliação do grau de extensão ou de atividade da doença de base, e pode, em alguns casos, ser utilizada como forma de acompanhamento da eficácia do tratamento

em questão.<sup>9</sup>

Uma importante diferença entre VHS e PCR é o tempo para se normalizar após o tratamento. A PCR se normaliza em geral após nove dias de tratamento adequado, enquanto a VHS se normaliza apenas com 29 dias de tratamento, sendo particularmente útil como controle de cura.<sup>10</sup> No caso relatado, a paciente apresentou PCR normal após três semanas do início do antimicrobiano, a despeito das manifestações clínicas não terem apresentado remissão completa nesse período, enquanto a VHS se normalizou apenas após oito semanas do início do tratamento, orientando a suspensão do antibiótico. Além disso, VHS é o exame laboratorial mais sensível e valioso no diagnóstico de infecções osteoarticulares, pois geralmente encontra-se aumentado desde a fase inicial da doença. Logo, está habitualmente elevado na maioria dos casos de osteomielite e contribui, junto com os aspectos clínicos e radiológicos, para o seu diagnóstico. Correa e colaboradores fizeram uma revisão dos pacientes com osteomielite e observaram que 93% deles tinham VHS maior que 20 mm/h, com média de 58 mm/h.<sup>11</sup> Nesse estudo, a paciente evidenciava VHS de 80 mm/h à admissão hospitalar, quando apresentava impotência funcional do ombro acometido, edema adjacente e irritabilidade, antes mesmo da confirmação radiológica. Cabe ressaltar ainda que a VHS chegou ao valor de 105 mm/h na primeira semana após a internação, já em antibioticoterapia, possivelmente por disseminação do processo inflamatório-infeccioso, o que motivou a abordagem do úmero com artrocentese.

Há de se considerar ainda que o acompanhamento da osteomielite é fundamental, já que o MRSA tem se tornando cada vez mais um agente etiológico

prevalente nas infecções musculoesqueléticas, estando associado a maior tempo de duração dos sintomas, necessidade de antimicrobianos por mais tempo e pior prognóstico, com risco mais elevado de complicações, como sepse.<sup>12</sup> Na situação apresentada, nota-se que as manifestações, clínicas foram secundárias a um quadro séptico de foco cutâneo e permaneceram por até quatro semanas do início do tratamento com antimicrobiano sensível ao CA-MRSA, o que prolongou o tempo de internação hospitalar e de antibioticoterapia. Ademais, observa-se ainda a presença de uma anemia microcítica hipocrômica durante a hospitalização, sendo um achado frequente nas infecções estafilocócicas, o que incrementa morbidade ao paciente e contribui ainda mais para um pior prognóstico.

Ressalta-se que a osteomielite é uma infecção geralmente contígua, relacionada a eventos traumáticos ou decorrente de complicações relacionadas aos cuidados em saúde. Nesse aspecto, é importante ressaltar que a infecção de acessos vasculares não depende exclusivamente da microbiota do hospedeiro ou do seu sistema imunológico, mas a contaminação do sítio de inserção ou das conexões pelas mãos da equipe de saúde é um grande problema relacionado à assistência. Algumas medidas, tais como higiene das mãos com álcool em gel ou água e sabão antes e após a punção, escolha de locais mais distais para a conduta, descontaminação de torniquetes com antissépticos antes e após cada procedimento, troca de cateteres periféricos e todas as conexões a cada 96 horas, além da adoção de medidas de precaução de contato, como uso de luvas de procedimentos e capote de mangas compridas sempre que se prevê contato com o paciente e seus equipamentos, são indispensáveis para uma boa prática assistencial, para

a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde e suas complicações, como a osteomielite. No caso exposto, a osteomielite ocorreu como

infecção metastática após flebite em membro inferior por punção venosa periférica que pode causar deformidades ósseas, incapacidade funcional

e *deficit* de crescimento, sobretudo na população pediátrica.

## REFERÊNCIAS

- 1 Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med*. 2014;370:352-60.
- 2 Pereira RA. Osteomielite aguda na infância: revisão de literatura. Vitória da Conquista. Monografia [Graduação em Medicina] Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia; 2015.
- 3 Kliegman RM, Behrman R, Jenson HB, Stanton BF. Nelson: Tratado de Pediatria. 18. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
- 4 Aurenty L, Siciliano L, Santos A, Malaver V, Martínez A, Méndez O et al. Acute and chronic osteomyelitis: 10 years of study in pediatric patients: Hospital de Niños. *Bol Venez Infectol*. 2010;21(1):34-40.
- 5 Puccini PF, Ferrarini MAG, Iazzetti AV. Osteomielite hematogênica aguda em Pediatria: análise de casos atendidos em hospital universitário. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(3):353-8.
- 6 Sondheimer J. *Current de Pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 2009.
- 7 Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 18. ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. 2. v.
- 8 Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med*. 1997;15(6):869-74.
- 9 Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Int Med*. 1986;104(4):515-23.
- 10 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, Associação Brasileira de Cirurgia da Mão, Colégio Brasileiro de Radiologia. *Osteomielite Hematogênica Aguda. Projeto Diretrizes*. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. São Paulo; 2007.
- 11 Correa AG, Edwards MS, Baker CJ. Vertebral osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(3):228-33.
- 12 Branson J, Vallejo JG, Flores AR, Hulten KG, Mason EO, Kaplan SL et al. The contemporary microbiology and rates of concomitant osteomyelitis in acute septic arthritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):267-73.