

INFECÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES NA ANEMIA FALCIFORME

BONE AND JOINT INFECTIONS IN SICKLE CELL DISEASE

Alex Guedes & Gildásio Dalro

Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia; Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

As infecções são as complicações mais frequentes nos portadores de anemia falciforme (AF). A susceptibilidade aumentada à osteomielite e à piartrite tem sido reconhecida na literatura e é atribuída a diversos mecanismos, incluindo o hipoesplenismo, dano à atividade do sistema de complemento e a necrose medular secundária aos infartos ósseos. Os germes mais frequentemente associados à gênese destes processos infecciosos são a *Salmonella* sp., seguida do *Staphylococcus aureus* e dos bacilos entéricos Gram-negativos. No caso da osteomielite, o diagnóstico é mais difícil pela dificuldade em diferenciá-la clinicamente das crises vaso-oclusivas também frequentes nos portadores de AF; no entanto, o diagnóstico e o tratamento precoces previnem osteomielite crônica ou dano irreversível à cartilagem articular que, em outras condições, leva o portador da AF à limitação funcional definitiva.

Palavras-chave: anemia falciforme, osteomielite, artrite séptica.

*Infections are the most frequent complications in patients with sickle cell disease (SCD). The increased susceptibility of this disease to osteomyelitis and septic arthritis has been recognized in literature and is attributed to diverse mechanisms, including hipoesplenism, damage in activity of the complement system and medullar necrosis secondary to bone infarcts. The most common bacteria associated to these infectious processes are the *Salmonella* sp., followed by *Staphylococcus aureus* and Gram-negative enteric bacilli. The osteomyelitis has difficult diagnosis for the difficulty in clinically differentiating it of vaso-occlusive crises common to the basic pathology. The early diagnosis and treatment, particularly in the septic arthritis, prevents chronic osteomyelitis or irreversible damage to the joint cartilage that, in other conditions, it would lead to definitive functional impairing for the carrier of this disease.*

Keywords: Sickle cell disease, osteomyelitis, arthritis, infections.

Entre as hemoglobinopatias, a hemoglobina S (HbS) é mais frequente no Brasil⁽¹⁾, especialmente na população miscigenada das regiões Nordeste e Sudeste^(3 12 22). A HbS decorre de mutação genética e, como consequência, os eritrócitos assumem, em condições de hipóxia, forma semelhante à de uma foice^(12 14). Utiliza-se o termo anemia falciforme (AF) para definir a forma homozigótica (HbSS) e como doença falciforme todas as anormalidades hereditárias autossômicas recessivas da hemoglobina: HbSC, HbSD e as HbS-talassemias^(2 7 17). Os portadores de traço falcêmico são os heterozigóticos ou HbAS, assim denominados por produzirem hemoglobinas A (HbA) e S (HbS); geralmente são assintomáticos e têm evolução benigna⁽¹⁹⁾.

Os eritrócitos deformados não circulam adequadamente, resultando na obstrução do fluxo sanguíneo na microcirculação e na sua destruição precoce. Durante os seis primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina fetal^(12 21).

As infecções são as complicações mais frequentes em portadores de anemia falciforme⁽¹²⁾. Isto decorre da agressão

esplênica, conhecida como fenômeno de auto-esplenectomia, consequente ao sequestro de eritrócitos nos cordões esplênicos e sinusóides da polpa vermelha do baço, levando à trombose e infarto que culminam com a atrofia e fibrose do órgão, em torno dos cinco anos de idade.

A persistente agressão esplênica diminui a capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos, levando à asplenia funcional em torno do sexto ao oitavo ano de vida^(11 13 16 17). A asplenia torna o organismo susceptível a processos infecciosos por organismos encapsulados como o *Haemophilus influenzae* tipo b e o pneumococo. O risco de infecção pelo pneumococo em crianças portadoras de AF menores de cinco anos é 30 a 100 vezes maior que em crianças saudáveis. Observa-se ainda risco 25 vezes maior para o desenvolvimento de infecções por salmonela, especialmente em crianças maiores e adultos. Abaixo dos três anos de idade, ainda predominam as infecções causadas pelo pneumococo e pelo *Haemophilus* sp.^(17 25).

Essas infecções podem desencadear e/ou intensificar as crises de falcização, por favorecer a produção de citocinas inflamatórias que aumentam a expressão de moléculas de adesão endoteliais e a adesão das células falciformes e polimorfonucleares ao endotélio vascular⁽⁸⁾.

Qualquer infecção bacteriana no portador de AF apresenta potencial de evolução para sepse, muitas vezes letal, se não identificada e tratada precocemente.

Recebido em 18/6/2010

Aceito em 30/09/2010

Endereço para correspondência: Dr. Alex Guedes, Av. Juracy Magalhães Jr., 2426/102, Rio Vermelho, 41940-060 Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: alexguedes2003@yahoo.com.br.

Infecções ósteo-articulares

A necrose da medula óssea predispõe o portador de AF à osteomielite e à artrite séptica. Essas complicações são mais comuns no sexo masculino (2 : 1), sendo raras antes do primeiro ano de vida^(5 20 24).

A osteomielite e piodartrite negligenciadas em sua fase aguda resultam em grave dano ao osso e/ou articulação afetados, culminando em sequelas graves, incluindo osteomielite crônica, destruição articular associada à dor e limitação funcional e discrepância de comprimento de membros que acompanharão o portador de AF por toda a vida.

Osteomielite na anemia falciforme

Etiologia

Teoricamente, qualquer bactéria patogênica pode infectar o tecido ósseo e originar osteomielite. No entanto, o agente etiológico mais frequentemente isolado na osteomielite em portadores de AF é a salmonela (57%), observando-se também infecções por *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, β -estreptococos, *Klebsiella* sp., *Escherichia coli* e *Enterococcus* sp.⁽⁸⁾.

Na osteomielite por salmonela, há frequente envolvimento de múltiplos sítios ósseos, em contraste com a osteomielite por outras etiologias. As infecções ósseas por essa bactéria têm como foco primário o trato gastrointestinal, por episódios isquêmicos vaso-oclusivos que rompem a barreira mucosa e adentram a circulação⁽⁸⁾.

Clínica

A dor costuma ser a primeira manifestação clínica e está presente praticamente em todos os casos de osteomielite. É bastante intensa, acentuando-se com a evolução da doença e não cede com analgésicos comuns.

O edema constitui sinal constante e progressivo, localizando-se na região metafisária, mas pode se alastrar, ocupando todo o segmento e envolvendo as articulações adjacentes, simulando derrame articular. A hiperemia local compõe o processo infeccioso e decorre da reação inflamatória local.

Febre pode estar presente e costuma ser bastante elevada, e muito associada aos momentos de bacteriemia.

A impotência funcional está sempre presente, devido à dor óssea aguda e intensa que piora com a mobilização da articulação mais próxima ao processo infeccioso.

Derrame articular costuma estar presente, mas é reacional, sem acometimento concomitante da articulação, exceto nos casos onde a metafise envolvida tem localização intra-articular.

Em alguns casos, entretanto, a osteomielite apresenta-se tardiamente e de forma indolente, com formação de abscessos, tornando o diagnóstico ainda mais difícil^(4 9).

Exames Complementares

No hemograma observa-se leucocitose com características de infecção aguda, que pode ser acompanhada de desvio à esquerda, geralmente após a primeira semana de infecção. Pode haver anemia após a segunda semana ou em

infecções mais graves. Há elevação da velocidade de eritrossedimentação (VHS) e da proteína C-reativa (PCR), indicadores comuns em outros estados infecciosos e nas crises vaso-oclusivas, e isso dificulta a distinção clínica entre essas condições^(5 23). Em algumas situações, a osteomielite não é suspeitada até que os sinais e sintomas da crise vaso-oclusiva típica não melhorem após 1-2 semanas de terapêutica específica⁽¹⁵⁾. O VHS serve ainda como parâmetro de melhora clínica e serve durante a fase de de antibioticoterapia.

As hemoculturas são negativas na maioria das vezes, uma vez que é comum tratar as suspeitas de crise vaso-oclusiva mediante antibioticoterapia de amplo espectro, especialmente quando o paciente apresenta-se febril. Não obstante, é sempre muito recomendável, logo na admissão desses casos, a coleta de espécimes sanguíneos para 3 a 5 hemoculturas.

Nessas condições, o diagnóstico de certeza é fundamentado em criteriosa avaliação e exames de imagem. As radiografias simples do segmento afetado, tomadas em pelo menos duas incidências, devem ser sempre solicitadas, entretanto têm valor relativamente limitado no diagnóstico diferencial entre infecção ósteo-articular e infarto ósseo; na fase inicial apresenta apenas aumento de volume nas partes moles. Após cinco a sete dias observa-se rarefação óssea metafisária. A ossificação subperiosteal que surge após dez a quinze dias, favorece o diagnóstico de osteomielite *versus* a suspeita de infarto ósseo.

A ultra-sonografia é útil na demonstração da existência de coleções extra-ósseas líquidas ou purulentas. Pode ser utilizada para guiar eventual punção óssea, das partes moles ou da articulação quando há suspeita de artrite séptica, particularmente no quadril. Se houver alguma coleta de material, é recomendável o exame microbiológico.

A cintilografia óssea, na possibilidade de realização na urgência, pode mostrar *hot spots* delimitadas pelo foco de hiperemia, permitindo diagnóstico mais preciso e precoce que a radiografia simples. Tem pouco ou nenhum valor na osteomielite crônica.

A tomografia computadorizada tem uso restrito no diagnóstico de osteomielite, sendo utilizada no diagnóstico diferencial, particularmente nos casos onde há maior acometimento de osso trabecular, por apresentar maior eficácia no diagnóstico em comparação às radiografias simples.

A ressonância nuclear magnética constitui importante ferramenta no diagnóstico precoce da osteomielite e no diagnóstico diferencial com infarto ósseo. Entretanto, apresenta indicação restrita no diagnóstico e avaliação da extensão da osteomielite da coluna vertebral e pelve.

A cultura com antibiograma do material, obtido por punção óssea ou através da coleta de material durante o procedimento cirúrgico, é o exame padrão no diagnóstico etiológico da infecção, permitindo substituir a antibioticoterapia presuntiva, de amplo espectro, por tratamento específico. A coleta deve ser realizada mediante cuidados na assepsia e anti-sepsia, para evitar contaminação externa do material.

Eventualmente, pode haver indicação para biópsia óssea da área acometida⁽⁸⁾, para maior subsídio ao diagnóstico diferencial com infartos ósseos ou neoplasias.

Tratamento

O paciente deve ser internado com urgência, devendo-se realizar todos os exames complementares necessários. Deve-se realizar o suporte clínico necessário, incluindo a hidratação, controle da febre e cuidados clínicos gerais que forem necessários. Se indicada o procedimento cirúrgico, a operação consiste na abertura do periósteo, drenagem do material purulento (com devida coleta do material) e furagem cortical por múltiplas perfurações ou através de confecção de “janela” óssea. A ferida, preferencialmente, não deve ser fechada, propiciando ampla e adequada drenagem do material purulento. Alguns serviços preconizam a irrigação contínua com solução fisiológica, associada ou não a antibióticos, que pode ser mantida por três ou quatro dias até a parada da drenagem de grumos e de secreção purulenta.

O segmento afetado deve ser imobilizado com tala gessada ou mediante tração, para alívio da dor e melhor posicionamento da articulação, minimizando posicionamentos antálgicos que podem se estruturar, resultando em deformidades.

A administração de antibióticos deve ser realizada o mais rápido possível, de preferência após a coleta de material para cultura e antibiograma. Nesse momento, institui-se antibioticoterapia presuntiva, de amplo espectro, até os resultados dos exames microbiológicos, quando deve ser iniciada antibioticoterapia específica. O antibiótico deve ser bactericida, ter boa concentração no tecido ósseo, apresentar amplo espectro de ação e usado em doses adequadas pela via venosa, inicialmente por 10 dias, seguido da administração por via oral por mais três semanas. Ou seja, a antibioticoterapia tem duração prolongada, especialmente se o agente etiológico for o *S. aureus*.

Devem-se administrar analgésicos associados a antiinflamatório não-esteróide.

Quanto à dieta, deve-se priorizar a hidratação e o aporte hiperproteico particularmente em pacientes desnutridos e imunodeprimidos.

Complicações

O controle ineficaz do processo infeccioso pode levar à septicemia, com quadro toxêmico associado, podendo levar ao óbito.

A falta de diagnóstico na fase precoce pode levar à cronificação do processo, fato bastante frequente em nosso meio, devido ao erro no diagnóstico, condução inicial incorreta ou tratamento inadequado.

A artrite séptica deve ser sempre suspeitada, particularmente no quadril, ombro e o tornozelo, articulações que possuem metáfises intra-articulares. Em outras localizações, onde há osteomielite invasiva e não tratada pode haver evolução para artrite séptica por contiguidade.

Artrite Séptica na Anemia Falciforme

Etiologia

A artrite séptica geralmente é causada por bactéria piogênica através de disseminação hematogênica ou por contiguidade. Ocorre de forma frequente na AF e geralmente tem como agentes causadores os mesmos germes envolvidos na gênese da osteomielite⁽¹⁰⁾. Não há indícios de maior predisposição a determinado patógeno, embora o estreptococo pareça ser mais prevalente⁽⁸⁾.

Clínica

O diagnóstico de artrite séptica é baseado principalmente pela clínica. Na AF, raramente apresenta-se como entidade isolada, costumando ocorrer paralelamente às crises vaso-oclusivas dolorosas. A vaso-oclusão que afeta o osso subcondral, junto às superfícies articulares, costuma ser clinicamente similar em apresentação e deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial⁽¹⁵⁾.

Os sinais e sintomas que caracterizam infecção aguda estão presentes e o diagnóstico diferencial com a osteomielite é definido pelo bloqueio doloroso da articulação afetada.

A dor é intensa, progressiva e ocasionada pela distensão capsular. Por isso, o bloqueio articular é muito importante e constitui uma das primeiras queixas. Não é possível mobilizar a articulação afetada e há dor muito intensa quando isto é tentado. É observado posicionamento antálgico em posições intermediárias entre a flexão e extensão e entre a rotação interna e externa, normalmente na posição de maior capacidade de distensão capsular da articulação afetada.

A distensão produzida pelo aumento do conteúdo articular pode levar à subluxação ou mesmo à luxação da articulação, mais comuns no ombro e no quadril. Na articulação coxofemoral pode causar perda irreversível da função articular, levando à deformidade em adução e flexão com encurtamento. No ombro, há formação de neo-articulação fibrosa e encurtamento umeral.

Exames complementares

A leucocitose é característica, acompanhada ou não de desvio à esquerda geralmente após a primeira semana de infecção. O VHS está sempre elevado, acima de 20mm, com tendência de elevação para 60mm ou mais após o terceiro ou quarto dia do início dos sintomas.

Ao exame radiográfico, inicialmente pode-se observar espessamento de cápsula sinovial, infiltração, edema das partes moles e região periarticular e aumento do espaço articular, este último determinado pelo aumento da pressão articular. Nos casos com artrite e osteomielite associadas, são observadas as alterações típicas da última.

O ultra-som é exame complementar importante no diagnóstico da artrite séptica; permite evidenciar precocemente a presença de pus na articulação, mesmo em pequena quantidade, nas fases iniciais desse processo infeccioso.

A punção articular deve ser realizada sob anestesia geral, no centro cirúrgico, de preferência logo antes de se iniciar o

tratamento cirúrgico, que consiste na artrotomia da articulação afetada. O material coletado é utilizado para bacterioscopia, cultura e antibiograma.

Tratamento

É essencial reconhecer e tratar precocemente a artrite séptica, o que previne dano irreversível à cartilagem articular e implicações definitivas sob o ponto de vista funcional. É importante, entretanto, diferenciá-la da vaso-oclusão que afeta o osso subcondral, cujo quadro clínico é similar ao da pioartrite⁽¹⁵⁾.

O tratamento de escolha é a drenagem cirúrgica sob anestesia geral e em condições de assepsia. A artrotomia deve permitir a limpeza da articulação e o alívio da pressão articular. Punções repetidas devem ser evitadas, por não promover evacuação dos grumos e do material necrótico através da agulha. Após a drenagem, pode-se instalar um sistema de irrigação contínua mantido por 24 a 48 horas. Após a retirada do cateter de irrigação, deixa-se o de sucção por mais 24 horas.

Deve-se imobilizar a articulação afetada por um período de 10 a 30 dias, conforme a necessidade, com tala gessada ou tração, possibilitando analgesia e diminuição do espasmo muscular; nos casos em que há luxação ou subluxação da articulação envolvida, o prazo de imobilização é maior para manter a redução articular. Após a retirada da imobilização deve ser iniciada a fisioterapia para ganho de amplitude articular.

A antibioticoterapia segue os princípios descritos para a osteomielite hematogênica aguda. A analgesia e medicação antitérmica são utilizadas de acordo com a necessidade.

Complicações

O controle ineficaz do processo infeccioso, assim como na osteomielite, pode levar à sepse, que pode resultar no óbito do paciente.

A falta de diagnóstico precoce aumenta muito o risco de condrólise, subluxação, luxação e destruição articular, discrepâncias de comprimento nos membros, além de dor crônica e incapacitante.

Em conclusão, mesmos nos locais com recursos diagnósticos é essencial a valorização da história clínica e, muito especialmente, da história pregressa do portador de doença falciforme, até com vistas ao suporte multiprofissional que essa situação clínica demanda.

Referências

1. Accioly J. Anemia falciforme: apresentação de um caso com infantilismo. *Arq Univ Bahia Fac Med* 2: 169-198, 1947.
2. Almeida A, Roberts L. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 129: 482-490, 2005.
3. Bandeira FM, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr (Rio J)* 75: 167-71, 1999.
4. Barrett-Connor, E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine* 50: 97-112, 1971.
5. Chambers JB, Forsythe DANW, Bertrand SL, Iwinski HJ, Steflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop* 20: 682-685, 2000.
6. Costa FF. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia . Fundamentos e Prática*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; p. 289-307, 2001.
7. Daltró GC, Fortuna VA, Araújo MAS, Lessa PIF, Batista Sobrinho UA, Borojevic R. Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta Ortop Bras* 16: 23-27, 2008.
8. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J)* 80: 47-54, 2004.
9. Dirschl DR. Acute pyogenic osteomyelitis in children. *Orthop Rev* 23: 305-312, 1994.
10. Ebong WW. Septic arthritis in patients with sickle-cell disease. *Br J Rheum* 26: 99-102, 1987.
11. Falcão RP, Donadi EA. Infecções e imunidade na doença falciforme. *AMB Rev Assoc Med Bras* 35: 70-74, 1989.
12. Gómez-Chiari M, Puigbert JT, Aramburu JO. Drepanocitosis: experiência de um centro. *An Pediatr* 58: 95-99, 2003.
13. Hokama NK, Hokama POM, Machado PEA, Matsubara LS. Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito (Parte 2 - Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações). *J Bras Med* 83: 40-48, 2002.
14. Iníguez ED, López MAC, Julian MEC, García PG. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en La comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr* 58: 146-155, 2003.
15. Jean-Baptiste G, De Ceulaer K. Osteoarticular disorders of haematological origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14: 307-323, 2000.
16. Lane PA. Sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 73: 639-664, 1996.
17. Loggetto SR, Pellegrini-Braga JA, Costa-Carvalho BT, Solé D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 22: 77-82, 1999.
18. Lotke PA, Ecker ML, Barth P, Lonner JH. Subchondral magnetic resonance imaging changes in early osteoarthritis associated with tibial osteonecrosis. *Arthroscopy* 16: 76-81, 2000.
19. Ministério da Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2002.
20. Narchi HFRCP. Primary sternal osteomyelitis in children with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 18: 940-942, 1999.
21. Serjeant GR. A doença da célula falciforme. *Anais Nestlé* 58: 11-22, 1999.
22. Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr (Rio J)* 75: 145-146, 1999.
23. Skaggs DL, Kim SK, Greene NW, Harris D, Miller JH. Differentiation between bone infarction and acute osteomyelitis in children with sickle-cell disease with use of sequential radionuclide bone-marrow and bone scans. *J Bone Joint Surg [Am]* 83: 1810-1813, 2001.
24. Ware RE. Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger. *J Pediatr* 130: 350-351, 1997.
25. Wilkins BS. The spleen. *Br J Haematol* 117: 265-274, 2002.