

Osteomielite hematogênica aguda em Pediatria: análise de casos atendidos em hospital universitário

Pediatric acute hematogenous osteomyelitis: analysis of patients assisted in a university hospital

Pedro Fiorini Puccini¹, Maria Aparecida G. Ferrarini², Antônio Vladir Iazzetti³

RESUMO

Objetivo: Descrever a ocorrência, a evolução e o desfecho de pacientes com osteomielite hematogênica aguda na faixa etária pediátrica.

Métodos: Estudo descritivo de 21 casos de pacientes de zero a 14 anos com diagnóstico de osteomielite hematogênica aguda, em acompanhamento no Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina entre 2005 e 2009. A coleta de dados ocorreu pelo levantamento de prontuários. Realizaram-se a análise descritiva e o teste de correlação de Spearman, com intervalo de confiança de 95%.

Resultados: Foi identificada maior incidência no sexo masculino e em crianças maiores de cinco anos. Febre e dor foram os sintomas mais frequentes. Os ossos longos foram os mais acometidos. O principal agente etiológico identificado foi o *Staphylococcus aureus*. Em média, o tempo de sintomatologia até o diagnóstico foi de 9,7 dias, o de internação, 24,7 dias, e o total de antibioticoterapia foi de 71,7 dias. A resolução completa do quadro ocorreu em 71,4% dos casos, com permanência de sequelas em 28,6% deles, sendo a evolução para osteomielite crônica a principal delas.

Conclusões: As características dos pacientes e da doença referentes a sexo, idade, etiologia e evolução mostram-se concordantes com o descrito na literatura. O tempo de tratamento foi de aproximadamente dez semanas, valor acima do habitualmente encontrado nos diferentes estudos. Não

foram encontradas correlações significantes entre o tempo de sintomatologia até o diagnóstico, o tempo de internação e o tempo total de antibioticoterapia, havendo a limitação do tamanho da amostra.

Palavras-chave: osteomielite; crianças; etiologia; evolução clínica; tratamento.

ABSTRACT

Objective: To describe occurrence, evolution, and outcome of acute hematogenous osteomyelitis in children and adolescents.

Methods: A descriptive study of 21 cases with patients aged zero to 14 years-old, diagnosed with acute hematogenous osteomyelitis assisted at the Pediatric Infectious Disease Follow-Up Clinic of Escola Paulista de Medicina, between 2005 and 2009. The medical records were reviewed. Descriptive analysis and Spearman's rank correlation were performed, with a 95% confidence interval.

Results: The incidence in males was higher than in females, and children over five years of age were the most affected ones. Fever and pain were the main symptoms, and the long bones were the most often affected. The most commonly recovered pathogen was *Staphylococcus aureus*. The time interval between the onset of symptoms and the diagnosis was 9.7 days, the length of hospital stay was 24.7 days, and the duration of treatment was 71.7 days. Complete resolution

Instituição: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

¹Graduação em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

²Mestre em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

³Doutor em Pediatria; Professor Adjunto na Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Pedro Fiorini Puccini
Avenida Piassanguaba, 1.923 – Planalto Paulista
CEP 04060-003 – São Paulo/SP
E-mail: puccinipetro@gmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 23/11/2011

Aprovado em: 4/4/2012

occurred in 71.4% of the cases and complications appeared in 28.6% of them, being chronic osteomyelitis the main one.

Conclusions: Data regarding gender, age, etiology, and evolution were in accordance with literature reports. The duration of the treatment was ten weeks, which is longer than usual reports. There were no significant correlations between duration of symptoms before the diagnosis, duration of hospital stay, and duration of treatment, considering the small sample size.

Key-words: osteomyelitis; children; /etiology; clinical evolution; treatment.

Introdução

A osteomielite hematogênica é considerada uma doença bacteriana invasiva e figura, ainda, como causa importante de morbidade na infância. Sua incidência anual não sofreu mudanças nas últimas décadas, variando de 1:5.000 a 1:10.000 crianças, sendo cerca de duas vezes mais frequente em meninos do que em meninas^(1,2).

Os sinais e sintomas da osteomielite, embora bem conhecidos, não são específicos e variam conforme a idade, em virtude da disseminação local da infecção, a qual pode atingir até mesmo a articulação adjacente em recém-nascidos. O diagnóstico depende fundamentalmente da suspeita clínica e, quando é feito em momento oportuno e se estabelece a terapia adequada, a maioria dos pacientes evolui bem, com taxa de complicação em torno de 5% e mortalidade próxima a zero^(3,4).

Na osteomielite hematogênica, a abordagem cirúrgica nem sempre é necessária. A base primordial do tratamento são os cuidados gerais do paciente com atenção à hidratação, à analgesia e à correção da anemia, quando necessárias, além da administração de antibiótico para o agente provável a fim de se evitar necrose progressiva do tecido e complicações. Tais complicações incluem a evolução para osteomielite crônica, ocorrência de fratura patológica, instabilidade articular e alteração na placa epifisária, levando a deformidades secundárias e osteonecrose⁽⁵⁾.

A antibioticoterapia empírica é iniciada com base no agente etiológico mais provável, devendo cobrir, em todas as faixas etárias, o *Staphylococcus aureus*. No período neonatal, há necessidade de cobertura adicional para bactérias Gram-negativas⁽⁶⁾. O tempo em que a terapia é mantida por via endovenosa é ditado pela curva térmica e pela evolução clínica do paciente, sendo necessário, em geral, um mínimo de duas

semanas e, caso os sinais de infecção não sejam controlados após uma semana da introdução do antibiótico adequado, a possibilidade de complicações deve ser considerada^(6,7). O tempo total da antibioticoterapia em geral é prolongado, variando entre os diferentes estudos de quatro a oito semanas para osteomielites agudas⁽¹⁻⁴⁾, sendo sua suspensão determinada pela melhora do aspecto da lesão e do estado geral do paciente, bem como pela queda dos níveis séricos das provas inflamatórias, em especial da velocidade de hemossedimentação (VHS). A literatura sugere que a melhor evolução do quadro esteja relacionada principalmente ao uso do antibiótico adequado, à ausência de comorbidades e à precocidade no diagnóstico⁽⁵⁾.

A tendência nos estudos atuais tem sido a de comparar os diferentes métodos diagnósticos com ênfase na capacidade de cada um em fazê-lo de maneira mais ou menos precoce⁽⁸⁻¹²⁾. Vale notar também a descrição das diferentes casuísticas, com a respectiva caracterização da doença e sua evolução, a fim de se identificar mudanças ao longo do tempo, em especial no que se refere a aspectos determinantes de melhor ou pior prognóstico, como a etiologia e o padrão de resistência dos patógenos aos antimicrobianos⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Nesse sentido, a fim de apresentar e discutir uma casuística que venha a contribuir com uma melhor compreensão das relações entre apresentação clínica, estratégia terapêutica e evolução da doença, o presente estudo teve como objetivo descrever a ocorrência, a evolução e o desfecho dos casos de osteomielite hematogênica aguda atendidos no Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Método

Estudo descritivo de série de casos envolvendo pacientes de zero a 14 anos com diagnóstico de osteomielite hematogênica em acompanhamento no Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, de fevereiro de 2005 a outubro de 2009.

Foram consideradas as variáveis que pudessem fornecer subsídios para a apropriada descrição da doença, como sexo, idade, local acometido, patógeno isolado, abordagem terapêutica, além do tempo para o diagnóstico, duração da internação e da antibioticoterapia.

A coleta de dados ocorreu por meio do levantamento dos prontuários dos pacientes após a identificação dos casos de osteomielite atendidos no referido ambulatório. Após a identificação de 66 casos com diagnóstico de osteomielite,

deu-se o levantamento dos prontuários junto ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital São Paulo. Foram localizados 60 prontuários, os quais foram submetidos a uma análise, sendo selecionados 21 que tratavam de osteomielite hematogênica aguda. Foram excluídos 17 pacientes cuja via de acometimento não foi hematogênica: 12 de osteomielite crônica, sete com diagnóstico incerto e três de evolução do quadro séptico.

A base de dados e a análise descritiva foram elaboradas com o apoio do programa Excel 2000 para Windows 7 Home Premium, e os testes de estatística analítica (teste de correlação de Spearman) foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 10.0. O nível de confiança utilizado foi de 95% ($\alpha=0,05$).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp e do Hospital São Paulo.

Resultados

Dentre os 21 casos de osteomielite hematogênica aguda, foram consideradas as faixas etárias de zero a cinco anos incompletos e de cinco a 14 anos. A primeira delas foi responsável por 38,1% dos casos, e a segunda por 61,9%. Em ambas houve o predomínio de crianças do sexo masculino, com 76,2% dos casos.

Procurou-se identificar entre os pacientes analisados a ocorrência de trauma na história clínica, bem como o uso de antibiótico anterior ao diagnóstico de osteomielite. Observou-se que a ocorrência de trauma foi negada na história em 76,2% dos casos; já com relação ao uso de antibióticos prévios, a resposta foi afirmativa em 47,6% deles.

No que se refere ao quadro clínico dos pacientes do estudo, destacaram-se febre e dor como os sintomas mais frequentes, estando presentes em mais de 70% dos casos. Em relação aos sítios de acometimento da infecção, a osteomielite de fêmur, com relevante importância, representou um terço dos casos (Tabela 1).

Foram detectadas condições patológicas de base ou pregressas ao quadro atual. Três pacientes tinham história prévia de piartrite e dois apresentavam hemoglobinopatia. As seguintes comorbidades apareceram uma vez cada: artrite idiopática juvenil, hipertensão arterial sistêmica, celulite e síndrome genética.

Foi identificado o agente etiológico em 14 dos 21 casos (66,7%), seja por hemocultura (seis casos), por cultura de fragmento ósseo (quatro casos) ou por cultura de secreção (oito casos). Esses são apresentados na Tabela 2, com

destaque para as bactérias do gênero *Staphylococcus*, responsáveis por 71,4% dos casos com agente etiológico isolado. É importante ressaltar que foi considerado um caso no qual *Staphylococcus coagulase negativo* foi isolado em cultura de fragmento ósseo e de secreção. Apesar de não ser o habitual, o paciente em questão estava em idade escolar e não apresentava imunodeficiência.

Os esquemas iniciais de antibióticos empíricos foram consistentes com os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados na osteomielite.

Tabela 1 - Característica dos casos de osteomielite hematogênica aguda atendidos no Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina, no período de 2005 a 2009

	Presente	%
Sintomas – quadro clínico		
Febre	15	71,4
Dor	15	71,4
Edema	11	52,4
Impotência funcional	11	52,4
Hiperemia	5	23,8
Calor	5	23,8
Sítio acometido		
Fêmur	7	33,3
Tíbia	6	28,6
Úmero	3	14,3
Íliaco	2	9,5
Fíbula	1	4,8
Pé	1	4,8
Quirodáctilo	1	4,8

Tabela 2 - Agente etiológico isolado* nos casos de osteomielite hematogênica aguda atendidos no Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina, no período de 2005 a 2009

Agente	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilina sensível	7	33,3
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilina resistente	2	9,5
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i> oxacilina resistente	1	4,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	4,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	4,8
<i>Acinetobacter baumannii</i> multissensível	1	4,8
<i>Enterobacter spp</i>	1	4,8
Não identificado	7	33,3
Total	21	100,0

*Isolado em hemocultura ou cultura de fragmento ósseo ou cultura de secreção.

Em oito casos (38,1%), optou-se por iniciar tratamento com oxacilina e ceftriaxona; em seis (28,6%), com oxacilina; em dois (9,5%), com cefalotina. A vancomicina foi introduzida como terapia empírica inicial em dois casos (9,5%) que apresentavam história de internação prévia por piostite. As associações de oxacilina e amicacina, cefalotina e amicacina, ampicilina e gentamicina foram utilizadas em um caso cada (4,8%), em neonatos.

Além do tratamento com antibióticos, foram observados 14 casos (66,7%) em que se realizou ao menos uma limpeza cirúrgica. O tratamento com câmara hiperbárica, por sua vez, não foi utilizado nos pacientes deste estudo.

A necessidade de mudança no esquema de tratamento durante a evolução aconteceu por diferentes motivos. A programação de alta, momento no qual o antibiótico endovenoso é substituído por um equivalente administrado via oral, foi a principal, sendo responsável por 35% das mudanças. O resultado de cultura com antibiograma representou 20% das mudanças, assim como a falta de oxacilina no hospital. Aspectos clínicos foram responsáveis por 15% das mudanças e os laboratoriais, por 10% delas.

Durante o acompanhamento ambulatorial, foram identificados seis casos (28,6%) em que houve a ocorrência de sequelas. A evolução para osteomielite crônica foi a principal delas, aparecendo em três casos. Deformidade e limitação do

movimento apareceram uma vez cada isoladamente e mais uma vez associadas. Os dois pacientes que tiveram limitação de movimento apresentaram a osteomielite no período neonatal.

Quanto à evolução clínica e laboratorial dos casos de osteomielite, a VHS mostrou-se como a principal prova inflamatória utilizada no acompanhamento. O Gráfico 1 apresenta comparativamente a dispersão dos valores da VHS no momento da admissão, da alta hospitalar e da suspensão da antibioticoterapia. Os valores da VHS à admissão mostraram grande variabilidade, estando por vezes dentro da faixa de normalidade. Por outro lado, no momento da suspensão do antibiótico foram notadamente mais homogêneos.

O tempo para o diagnóstico, o tempo de internação e o tempo total de antibioticoterapia encontram-se na Tabela 3. A média para cada um desses tempos foi 9,7, 24,7 e 71,7 dias, respectivamente.

Procurou-se ainda verificar a existência de correlação entre o tempo de evolução dos casos estudados, objetivando verificar se o menor tempo até o diagnóstico resultaria em menor tempo de internação e de antibioticoterapia. Contudo, não houve correlação significativa entre essas variáveis (teste de correlação de Spearman, $p > 0,05$).

Discussão

Neste estudo descritivo de 21 casos de osteomielite hematogênica aguda na população pediátrica encontrou-se relação de incidência entre o sexo masculino e feminino de 3,2:1. Embora Riise *et al*⁽¹⁶⁾ não tenham observado diferença da incidência de osteomielite entre os sexos, a maioria dos trabalhos^(1,13-15) mostrou efetivamente o predomínio de casos no sexo masculino, como o de Zaoutis *et al*⁽¹⁷⁾, que verificaram 62% dos casos em meninos.

Quanto à distribuição de casos em relação à faixa etária, no presente estudo a incidência em menores de cinco anos e em crianças de cinco anos ou mais foi de 38,1 e 61,9%, respectivamente. Esse resultado foi concordante com o estudo de Zaoutis *et al*⁽¹⁷⁾, que reuniu crianças de dois meses a 17 anos e encontrou incidência de 42 e 58% para as mesmas faixas etárias consideradas.

Em consonância com o referido na literatura, os ossos longos foram os mais acometidos, com 34% dos casos localizados no fêmur, 28% na tíbia e 14% no úmero. Weichert *et al*⁽¹⁾ descrevem a frequência de sítios acometidos em 36% dos casos no fêmur, 33% na tíbia e 10% no úmero.

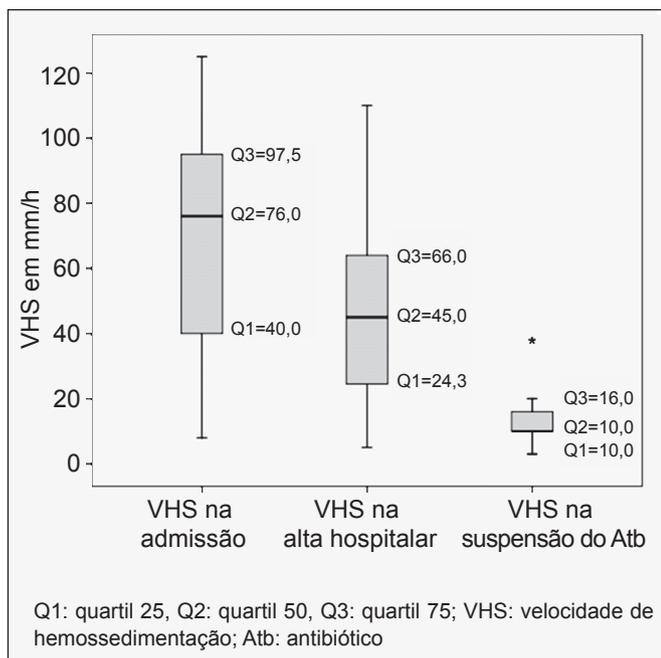


Gráfico 1 - Valores de VHS em três momentos da evolução dos casos de osteomielite hematogênica aguda atendidos

Tabela 3 - Tempo decorrido em dias entre momentos da evolução dos casos de osteomielite hematogênica aguda atendidos no Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina, no período 2005 a 2009

Período	Diferença entre tempos		n	Valores do tempo decorrido em dias			
	Tempo inicial	→ Tempo final		Média	Mediana	Q25	Q75
Tempo até diagnóstico	Início do quadro clínico	Início da antibioticoterapia empírica para osteomielite	21	9,7	8,0	5,5	14,0
Tempo de internação	Início da antibioticoterapia empírica para osteomielite	Alta hospitalar	21	24,7	18,0	13,0	41,5
Tempo total de antibiótico	Início da antibioticoterapia empírica para osteomielite	Suspensão da antibioticoterapia	19	71,7	64,0	54,0	81,0

Q: quartil.

O agente etiológico foi identificado em 67% dos 21 casos do estudo, sendo mais frequentemente encontrado em cultura de secreção. Arnold *et al*⁽¹⁴⁾ identificaram-no em 48% dos casos de osteomielite e Goergens *et al*⁽¹⁸⁾, em 45%, enquanto Moumile *et al*⁽¹³⁾ reuniram 186 casos de infecção óssea, tendo identificado o agente em 19% deles.

Observou-se que o *Staphylococcus aureus* foi responsável por 64% dos casos com agente etiológico identificado. O *Streptococcus pyogenes* e o *Streptococcus agalactiae* foram identificados cada um em um caso distinto (0,7%). Moumile *et al*⁽¹³⁾ encontraram o *Staphylococcus aureus* em 60% dos casos com agente isolado, enquanto o *Streptococcus pyogenes* e o *Streptococcus agalactiae* foram responsáveis separadamente por 0,8% dos casos. O *Streptococcus pneumoniae* representou 13% dos casos com agente etiológico identificado no estudo de Moumile *et al*⁽¹³⁾ e não apareceu no presente estudo.

Entre as nove bactérias da espécie *Staphylococcus aureus* isoladas, duas (28%) mostraram-se resistentes à oxacilina. Arnold *et al*⁽¹⁴⁾ identificaram *Staphylococcus aureus* em 34 casos de osteomielite, dos quais 23 (67%) foram causados por patógenos resistentes à metilicina.

Ainda em relação ao agente etiológico, deve-se ressaltar que, no serviço em que foi realizado este estudo, não são utilizados rotineiramente métodos de identificação da *Kingella kingae*, patógeno que vem se mostrando importante em infecções osteoarticulares na faixa etária pediátrica, especialmente em menores de dois anos de idade^(14,19).

A partir dos valores da VHS obtidos no momento da admissão, chegou-se à mediana de 76,0mm/h (Q1=40,0 e Q3=97,5). Para esse mesmo momento, Riise *et al*⁽¹⁶⁾ encontraram valores menores e mais homogêneos, com mediana

de 41mm/h (Q1=27 e Q3=52). Estes mesmos autores verificaram ainda a duração dos sintomas até a admissão e chegaram a uma mediana de oito dias, similar ao encontrado no presente estudo.

Com relação ao tempo total de antibioticoterapia, a média obtida no presente estudo foi de aproximadamente dez semanas (71,7 dias). Conforme mencionado, o tempo de tratamento é prolongado e variável nos diversos estudos. Weichert *et al*⁽¹⁾ levantaram publicações acerca do tempo de tratamento da osteomielite aguda em crianças e verificaram que a média de duração da antibioticoterapia em Blockey e Watson⁽²⁰⁾ foi de até 12 semanas; em Kolyvas *et al*⁽²¹⁾, de seis a nove semanas; em Kulhanjian *et al*⁽²²⁾, de seis semanas; em Jacobs *et al*⁽²³⁾, duas semanas; e em Peltola *et al*⁽²⁴⁾, três semanas.

Embora o diagnóstico precoce seja reconhecido como de extrema importância na osteomielite hematogênica, não há na literatura dados que possibilitem quantificar a relação entre o momento do diagnóstico a partir do primeiro sintoma e a evolução dos casos. Este estudo, considerando-se a limitação do tamanho da amostra, não foi capaz de estabelecer uma correlação entre o tempo para o diagnóstico e os tempos de internação e de antibioticoterapia (teste de correlação de Spearman, $p > 0,05$).

Foi possível concluir neste estudo que a osteomielite hematogênica aguda é uma infecção de relevância na faixa etária pediátrica, em especial entre os pré-escolares e escolares. A doença deve ser considerada como infecção bacteriana grave, com necessidade de internação prolongada e longo tempo de tratamento com antibióticos, apresentando, ainda assim, um importante número de casos que evoluem com sequelas permanentes.

Referências bibliográficas

1. Weichert S, Sharland M, Clarke NM, Faust SN. Acute haematogenous osteomyelitis in children: is there any evidence for how long we should treat? *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:258-62.
2. Kaplan SL. Osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:787-97.
3. Darville T, Jacobs R, Richard F. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:255-7.
4. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:779-94.
5. Staniski CL. Changes in pediatric acute hematogenous osteomyelitis management. *J Pediatr Orthop* 2004;24:444-5.
6. Iazzetti AV. Osteomielite e artrite séptica. In: Farhat CK, Carvalho LH, Succi RC, editors. *Infectologia pediátrica*. 3ª edição. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 151-4.
7. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79.
8. Abuamara S, Louis JS, Guyard MF, Barbier-Frebourg N, Lechavallier J. Osteoarticular infection in children: evaluation of a diagnostic and management protocol. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2004;90:703-13.
9. Aloui N, Nessib N, Jalel C, Ellouze S, Ben Chehida F, Sayed M *et al*. Acute osteomyelitis in children: early MRI diagnosis. *J Radiol* 2004;85:403-8.
10. Kocher MS, Lee B, Dolan M, Weinberg J, Shulman ST. Pediatric orthopedic infections: early detection and treatment. *Pediatr Ann* 2006;35:112-22.
11. Bayam L, Bruce CE, Sampath J, Bayam FB, Abernethy L. Importance of communication between medical specialities: a case series. *Injury* 2008;39:623-6.
12. Collado P, Naredo E, Calvo C, Crespo M. Role of power Doppler sonography in early diagnosis of osteomyelitis in children. *J Clin Ultrasound* 2008;36:251-3.
13. Moumile K, Merckx J, Glorion C, Poulliquen JC, Berche P, Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. *Acta Paediatr* 2005;94:419-22.
14. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A *et al*. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Pediatr Orthop* 2006;26:703-8.
15. Malcius D, Barauskas V, Uzskuraite R. Some aspects of long-term results of treatment of acute hematogenous osteomyelitis. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:472-7.
16. Riise OR, Kirkhus E, Handeland KS, Flato B, Reisetter T, Cvancarova M *et al*. Childhood osteomyelitis-incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study. *BMC Pediatr* 2008;8:45.
17. Zaoutis T, Localio AR, Leckerman K, Saddlemire S, Bertoch D, Keren R. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2009;123:636-42.
18. Georgens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health* 2005;41:59-62.
19. Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, Boxrud DJ, Glennen A, Bartkus JM *et al*. Outbreaks of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics* 2005;116:e206-13.
20. Blockey NJ, Watson JT. Acute osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:77-87.
21. Kolyvas E, Ahronheim G, Marks MI, Gledhill R, Owen H, Rosenthal L. Oral antibiotic therapy of skeletal infections in children. *Pediatrics* 1980;65:867-71.
22. Kulhanjian J, Dunphy MG, Hamstra S, Levernier K, Rankin M, Petru A *et al*. Randomized comparative study of ampicillin/sulbactam vs. ceftriaxone for treatment of soft tissue and skeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:605-10.
23. Jacobs RF, Darville T, Parks JA, Enderlin G. Safety profile and efficacy of cefotaxime for the treatment of hospitalized children. *Clin Infect Dis* 1992;14:56-65.
24. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. The Finnish Study Group. *Pediatrics* 1997;99:846-50.