



**Universidade de Brasília**

**Faculdade de Medicina  
Núcleo de Medicina Tropical**

**GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA**

**ESPONDILODISCITE PIOGÊNICA NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE  
REABILITAÇÃO - UNIDADE CENTRO EM BRASÍLIA / DISTRITO FEDERAL**

**Brasília**

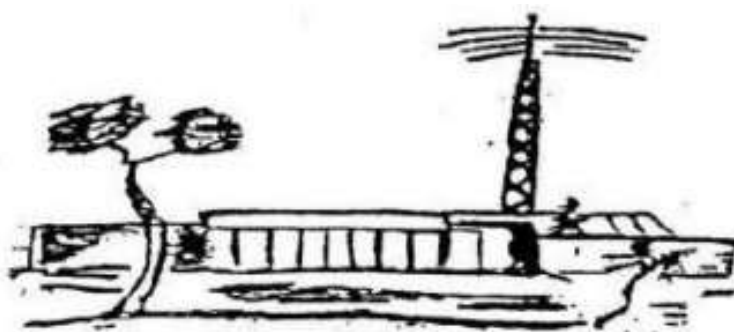
**2021**

**ESPONDILODISCITE PIOGÊNICA NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE  
REABILITAÇÃO - UNIDADE CENTRO EM BRASÍLIA / DISTRITO FEDERAL**

**GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Cleudson Nery de Castro.



**Brasília**

**2021**

## **COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Guilherme José da Nóbrega Danda

### **ESPONDILODISCITE PIOGÊNICA NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO - UNIDADE CENTRO EM BRASÍLIA / DISTRITO FEDERAL**

#### **Universidade de Brasília**

Medicina Tropical: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias

Data da defesa: 29 de julho de 2021.

#### **Banca examinadora**

Orientador: Professor Doutor Cleudson Nery de Castro (presidente)

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical – Universidade de Brasília

Membro interno: Professor Doutor Gustavo Adolfo Sierra Romero

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical – Universidade de Brasília

Membro externo: Doutor Vinícius Viana Abreu Montanaro

Instituição: Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Membro interno (suplente): Professora Doutora Elza Ferreira Noronha

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical – Universidade de Brasília

## DEDICATÓRIA

*Ao meus pais, José Danda Neto (in memoriam) e Brígida Nóbrega Danda, por todo carinho, amor e apoio incondicional na minha trajetória de vida. Minha eterna gratidão pelos valores ensinados e por fazerem o possível e o impossível por mim.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo milagre da vida e pela missão profissional.

Ao professor Cleudson Nery, por sua dedicação, paciência e ensinamentos que foram fundamentais na concretização desse projeto.

Aos queridos professores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, que sempre com muita competência compartilharam seus conhecimentos.

Aos colegas da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, pelo companheirismo e troca de experiências sempre muito enriquecedoras.

Aos pacientes e familiares atendidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, que tanto têm me ensinado ao longo da minha trajetória profissional.

Ao meu irmão, Gustavo, pela parceria de vida e palavras de incentivo.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01.</b> Ilustração esquemática do suprimento arterial das vértebras.....	08
<b>Figura 02.</b> Fluxograma de investigação diagnóstica inicial das espondilodiscites.....	19
<b>Figura 03.</b> Fluxograma de obtenção de espécimes da coluna para análise microbiológica e histopatológica.....	20
<b>Figura 04.</b> Radiografia da coluna lombar em um paciente com espondilodiscite.....	22
<b>Figura 05.</b> Tomografia computadorizada de coluna lombossacra em uma paciente de 30 anos com espondilodiscite após injeções múltiplas de corticosteroides.....	23
<b>Figura 06.</b> Ressonância nuclear magnética de um paciente com espondilodiscite.....	26
<b>Figura 07.</b> Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com flúor-18-fluorodeoxiglicose (F-18-FDG PET/CT) em um paciente com espondilodiscite piogênica.....	28
<b>Figura 08.</b> Fluxograma de investigação diante da suspeita clínica de falha terapêutica na espondilodiscite piogênica.....	55

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 01.</b> Fatores associados à ocorrência de espondilodiscite piogênica.....	05
<b>Quadro 02.</b> Principais indicações cirúrgicas na espondilodiscite piogênica.....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01.</b> Prevalência dos principais agentes etiológicos nas espondilodiscites infecciosas.....	11
<b>Tabela 02.</b> Características associadas às principais bactérias responsáveis pelas espondilodiscites piogênicas.....	12
<b>Tabela 03.</b> Classificação da lesão medular segundo a padronização internacional determinada pela <i>American Spinal Injury Association</i> – ASIA.....	16
<b>Tabela 04.</b> Prevalência dos principais sinais e sintomas na espondilodiscite piogênica.....	17
<b>Tabela 05.</b> Protocolos de imagens na ressonância nuclear magnética (RNM) e suas aplicabilidades na avaliação da espondilodiscite.....	25
<b>Tabela 06.</b> Sensibilidade e especificidade dos principais exames de imagem disponíveis para o diagnóstico das espondilodiscites piogênicas.....	30
<b>Tabela 07.</b> Principais características dos subtipos infecciosos de espondilodiscite.....	37
<b>Tabela 08.</b> Antibioticoterapia recomendada para tratamento endovenoso das espondilodiscites piogênicas de acordo com a modalidade adotada (empírica ou direcionada) e agente etiológico.....	43
<b>Tabela 09.</b> Antibióticos orais com excelente biodisponibilidade e frequentemente empregados no tratamento das espondilodiscites piogênicas.....	46
<b>Tabela 10.</b> Resumo de doze estudos internacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica.....	153
<b>Tabela 11.</b> Resumo de cinco estudos nacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica.....	157



## LISTA DE ABREVIações

ASIA	American Spinal Injury Association
DDEP	Discetomia e drenagem endoscópica percutânea
EP	Espondilodiscite piogênica
ESBL	$\beta$ -lactamase de espectro estendido
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
F-18-FDG PET/CT	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com flúor-18-fluorodeoxiglicose
g	Gramma
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IRC	Insuficiência renal crônica
Kg	Quilograma
L	Litro
mg	Miligrama
OR	Odds ratio
Ora	Odds ratio ajustado.
ORSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina
OSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina

PAI	Prova de atividade inflamatória
PCR	Proteína C reativa.
RNM	Ressonância nuclear magnética
RR	Risco relativo
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TC	Tomografia computadorizada
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VO	Via oral.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Aspectos gerais e históricos.....	1
1.2 Classificação.....	2
1.3 Epidemiologia.....	3
1.4 Fatores de risco.....	5
1.5 Fisiopatologia.....	7
1.6 Microbiologia.....	10
1.7 Quadro clínico.....	14
1.8 Diagnóstico.....	17
1.8.1 Exames laboratoriais.....	18
1.8.1.1 Provas de atividade inflamatória.....	18
1.8.1.2 Outros exames laboratoriais.....	21
1.8.2 Exames radiológicos.....	21
1.8.2.1 Radiografia.....	21
1.8.2.2 Tomografia computadorizada (TC) .....	22
1.8.2.3 Ressonância nuclear magnética (RNM) .....	23
1.8.2.4 Medicina nuclear.....	26
1.8.3 Diagnóstico microbiológico.....	30
1.8.3.1 Hemocultura.....	30
1.8.3.2 Histopatologia.....	31
1.8.3.3 Cultura de fragmento ósseo.....	32
1.8.3.3.1 Biópsia percutânea guiada por exames de imagem.....	32
1.8.3.3.2 Biópsia a céu aberto.....	34
1.8.3.4 Exames moleculares.....	35
1.9 Diagnósticos diferenciais.....	36
1.10 Tratamento.....	39
1.10.1 Tratamento antimicrobiano.....	40
1.10.1.1 Escolha do antimicrobiano.....	40
1.10.1.2 Duração do tratamento.....	47
1.10.2 Tratamento cirúrgico.....	49

1.10.2.1	Indicações.....	49
1.10.2.2	Técnicas de abordagem.....	51
1.10.3	Avaliação da resposta ao tratamento.....	53
1.11	Prognóstico.....	56
1.12	Lacunas de pesquisa.....	58
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>59</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>60</b>
3.1	Objetivo geral.....	60
3.2	Objetivos específicos.....	60
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>61</b>
4.1	Tipo de estudos.....	61
4.2	Local de estudo.....	61
4.3	Fontes de dados.....	61
4.4	População de estudo.....	62
4.5	Critérios de inclusão e exclusão.....	62
4.5.1	Critérios de inclusão.....	62
4.5.2	Critérios de exclusão.....	63
4.6	Variáveis pesquisadas.....	63
4.6.1	Características sociodemográficas.....	63
4.6.2	Sinais e sintomas.....	64
4.6.3	Comorbidades clínicas.....	64
4.6.4	Fatores de risco.....	64
4.6.5	Hábitos de vida.....	65
4.6.6	Exames laboratoriais.....	65
4.6.7	Exames de imagem.....	65
4.6.8	Perfil microbiológico.....	65
4.6.9	Modo de obtenção dos espécimes da coluna.....	66
4.6.10	Tratamento.....	66
4.6.11	Desfechos clínicos.....	66
4.6.11.1	Critérios de recorrência.....	67
4.6.11.2	Critérios para falha terapêutica.....	67
4.7	Análise estatística .....	67

4.8	Aspectos éticos.....	68
4.9	Conflitos de interesses.....	69
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
5.1	Pyogenic Spondylodiscitis: Clinical-Epidemiological Features And Long-Term Prognosis.....	70
5.2	Pyogenic Spondylodiscitis: Practical Aspects And Challenges In Microbiological Diagnosis.....	93
5.3	Pyogenic Spondylodiscitis: Risk Factors For Therapeutic Failure And Recurrence.....	113
<b>6.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>137</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>139</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>141</b>
	<b>APÊNDICE A -</b> Resumo de doze estudos internacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica.....	153
	<b>APÊNDICE B -</b> Resumo de cinco estudos nacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica.....	157
	<b>APÊNDICE C –</b> Parecer do CEP .....	159
	<b>APÊNDICE D –</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	161
	<b>APÊNDICE E –</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Responsáveis pelos Menores de 18 anos.....	163
	<b>APÊNDICE F –</b> Termo de assentimento para Menores de 18 anos .....	165
	<b>APÊNDICE G -</b> Solicitação de isenção de TCLE / Termo de assentimento.	167
	<b>APÊNDICE H –</b> Ficha de pesquisa .....	168

## RESUMO

**Introdução:** A espondilodiscite piogênica (EP) é uma infecção potencialmente fatal, de alta morbidade e em franca expansão nas últimas décadas. Apesar da relevância crescente do tema, muitos aspectos da doença permanecem desconhecidos, sobretudo em países de baixa e média renda. A presente pesquisa tem como objetivo estudar os aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos e os fatores associados à falha terapêutica e à recorrência infecciosa em pacientes portadores de EP. **Métodos:** Foi conduzido um estudo do tipo coorte histórica em um hospital brasileiro de referência no tratamento a doenças do aparelho locomotor e do neurodesenvolvimento. Foram incluídos todos os pacientes com EP atendidos entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 e acompanhados por pelo menos um ano. A EP foi definida a partir de critérios clínicos-laboratoriais e radiológicos. Dados microbiológicos e desfechos (óbito, cura, recorrência e sequelas) foram também coletados e analisados. **Resultados:** Dos 54 pacientes incluídos, a maioria era homem (n= 40; 74,07%) com idade média de 48,16 ± 18,16 anos. O tempo de espera até o diagnóstico foi de 6,14 ± 5,24 meses. Enquanto que a dorsalgia foi o sintoma mais prevalente (n= 51; 94,44%), a elevação da velocidade de hemossedimentação foi a alteração laboratorial mais comum (n = 48; 88,89%). Sinais e/ou sintomas neurológicos foram observados em 31 pacientes (57,41%). As biópsias de fragmento ósseo da coluna foram positivas em 78% (39 / 50), sem existir uma diferença significativa entre os métodos de obtenção dos espécimes da coluna (p = 0,2706). O *Staphylococcus aureus* foi o agente etiológico mais comum (n=20; 48,78%). Fatores associados às espondilodiscites por bactérias multirresistentes incluíram etilismo (p= 0,0308), internações prévias (p= 0,0216) ou cirurgias gerais recentes (p = 0,0499). O tempo total médio de terapia antimicrobiana foi de 9,16 ± 3,06 semanas. Apesar de nenhum óbito ter sido constatado, verificou-se falha terapêutica em 22,22% (n=12) e recorrência infecciosa em 16,67% (n = 09). Dos 42 pacientes que curaram, 23 (54,76%) evoluíram com

sintomas residuais. Na análise multivariada, a falha terapêutica associou-se à necessidade de tratamento antimicrobiano antes do resultado das culturas ( $p = 0,0153$ ), à presença na admissão de compressão medular ( $p = 0,0053$ ) e de déficit sensitivo ( $p = 0,0341$ ). Além disso, a recorrência infecciosa esteve associada a sinais de compressão medular ( $p = 0,0447$ ) e a cirurgias prévias em sítios diferentes da coluna ( $p = 0,0350$ ). **Conclusões:** A EP afeta predominantemente homens a partir da quinta década de vida. Dorsalgia associada a sintomas radiculares e à elevação das provas de atividade inflamatória foi a forma mais comum de apresentação da doença. A biópsia da coluna via percutânea apresentou um bom rendimento no isolamento do agente etiológico. A possibilidade de EP por germes multirresistentes deve ser considerada sobretudo em pacientes com cirurgias ou internações prévias. Apesar da baixa letalidade, a EP acarreta uma morbidade significativa e um alto potencial de sequelas a longo prazo. A falha terapêutica e a recorrência infecciosa dependem sobretudo da apresentação clínica na admissão, especialmente da existência de compressão medular, o que reforça a importância do diagnóstico precoce.

**Palavras-chave:** Espondilodiscite Piogênica, Desfechos Clínicos, Epidemiologia, Osteomielite Vertebral, Fatores Prognósticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pyogenic Spondylodiscitis (PS) is a potentially fatal infection with high morbidity and quickly expanding in recent decades. Despite the growing relevance of the theme, many aspects of the disease remain unknown, especially in low-and middle-income countries. This research aims to study the clinical, epidemiological, and microbiological aspects and factors associated with therapeutic failure and infectious recurrence in patients with PS. **Methods:** A historical cohort study was conducted in a Brazilian reference hospital in the treatment of locomotor system and neurodevelopmental diseases. It was included all patients with PS treated between January 1999 and December 2018 and followed for at least one year. PS was defined based on clinical, laboratory, and radiological criteria. Microbiological data and outcomes (death, cure, recurrence, and sequelae) were also collected and analyzed. **Results:** Of the 54 patients included, most were men (n = 40; 74.07%) with a mean age of  $48.16 \pm 18.16$  years. The mean lag time between symptom onset and diagnosis was  $6.14 \pm 5.24$  months. While back pain was the most prevalent symptom (n = 51; 94.44%), elevated erythrocyte sedimentation rate was the most common laboratory finding (n = 48; 88.89%). Neurological signs and/or symptoms were observed in 31 patients (57.41%). The bone fragment spine biopsies were positive in 78% (39/50), with no significant difference between the methods of obtaining the spine specimens ( $p = 0.2706$ ). *Staphylococcus aureus* was the most common etiological agent (n = 20; 48.78%). Factors associated with spondylodiscitis due to multidrug-resistant bacteria included alcoholism ( $p = 0.0308$ ), previous hospitalizations ( $p = 0.0216$ ) or recent general surgery ( $p = 0.0499$ ). The average total antimicrobial therapy time was  $9.16 \pm 3.06$  weeks. Although no deaths were observed, therapeutic failure was found in 22.22% (n = 12) and infectious recurrence in 16.67% (n = 09). Of the 42 patients who were cured, 23 (54.76%) developed residual symptoms. In the multivariate analysis, therapeutic failure was associated with the need of antimicrobial treatment before the culture



results ( $p = 0.0153$ ) and with the presence of spinal compression on admission ( $p = 0.0053$ ) or sensory deficit ( $p = 0.0341$ ). Moreover, infectious recurrence was associated with signs of spinal compression ( $p = 0.0447$ ) and previous non-spinal surgeries ( $p = 0.0350$ ). **Conclusions:** PS predominantly affects men from the fifth decade of life. Back pain associated with radicular symptoms and increased evidence of inflammatory activity was the most common clinical initial manifestation of the disease. The percutaneous spine biopsy showed a good performance in the isolation of the etiological agent. The possibility of PS due to multidrug-resistant germs should be considered especially in patients with previous surgery or hospitalizations. Despite low lethality, PS leads to significant morbidity and high potential long-term sequelae. Therapeutic failure and infectious recurrence depend mainly on the clinical presentation at admission, especially on the existence of spinal compression, which reinforces the importance of early diagnosis.

**Keywords:** Pyogenic Spondylodiscitis, Clinical Outcomes, Epidemiology, Vertebral Osteomyelitis, Prognostic Factors.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos gerais e históricos

A espondilodiscite infecciosa, também denominada de osteomielite vertebral, é uma doença que ocorre principalmente em homens acima de 50 anos e afeta o disco intervertebral e as vértebras adjacentes com possibilidade de propagar-se para os tecidos paraespinhais e canal medular gerando complicações graves (1–5).

Apesar da possibilidade de afetar isoladamente o disco intervertebral (discite) ou a vértebra (espondilite), o termo espondilodiscite infecciosa é o mais empregado por englobar as duas formas (6,7). Acredita-se que a discite ou a espondilite representem apenas momentos distintos do mesmo processo infeccioso sem implicações clínicas ou terapêuticas diferentes (6,7).

De acordo com o agente etiológico, a espondilodiscite infecciosa pode ser classificada em piogênica (bacteriana), granulomatosa (tuberculosa, brucelar, fúngica) e parasitária, sendo a maioria monomicrobiana (1,7–9).

Historicamente, o primeiro relato da doença foi feito em 1779 por Sir Percival Pott ao descrever o acometimento vertebral na tuberculose em pacientes com paraplegia e deformidades cifóticas, embora existam evidências arqueológicas dessa afecção em esqueletos humanos da Idade do Ferro (4,7,10,11).

Atribui-se, entretanto, ao médico francês Lannelongue a divulgação do primeiro caso de infecção piogênica da coluna em 1879 e, ao médico americano Kulowski, a primeira publicação de uma série de casos da doença em 1936 (4,7,12).

Correspondendo de um a sete por cento de todos os casos de osteomielite e a principal forma de infecção óssea hematogênica em pacientes acima de 50 anos, a espondilodiscite piogênica (EP) é uma doença relativamente rara com incidência estimada na população de 0,4 a 7,4 casos por cada 100.000 habitantes/ano (1–4,13–18).

No entanto, é preocupante o aumento de sua ocorrência nos últimos anos atribuído principalmente ao envelhecimento populacional e suas comorbidades com impacto direto nos custos assistenciais e na qualidade de vida dos pacientes (1–4,13–17,19).

Apesar da redução significativa da letalidade na era antimicrobiana, observa-se ainda casuísticas com elevadas taxas de sequelas e a persistência de óbitos em alguns grupos de risco (13–15,20–23).

Percebe-se assim que, a despeito das inovações diagnósticas, terapêuticas e do melhor conhecimento sobre as doenças infecciosas acumulado nos últimos anos, a EP representa ainda uma doença capaz de gerar consequências devastadoras com morbidade elevada (8, 13, 20,24). Um resumo dos principais estudos internacionais e nacionais empregados nessa revisão encontra-se exposto no Apêndice A e B, respectivamente.

## **1.2 Classificação**

Na literatura, não existe uma classificação universalmente aceita para as espondilodiscites. Diferentes estudos adotam categorizações distintas, o que torna muitas vezes a interpretação e a comparação das pesquisas difíceis (25).

Quanto à etiologia, é mais comum agrupá-las em causas piogênicas ou bacterianas, granulomatosas (tuberculose, brucelose ou fungos) e parasitárias (equinococose) (1,7).

Apesar de existirem variações epidemiológicas locais, observa-se, na maioria das casuísticas, uma prevalência maior da etiologia bacteriana, embora a tuberculose ainda assume uma importância elevada nos países de baixa e média renda, em pacientes idosos, com múltiplas comorbidades e portadores de HIV / SIDA (4,9,19,26).

Do ponto de vista fisiopatológico, a classificação mais adotada divide as espondilodiscites em hematogênica, por contiguidade e por inoculação direta (trauma ou procedimentos invasivos), com o predomínio da aquisição hematogênica (1,17,27–29).

Alguns autores adotam ainda outras classificações. Queiroz *et al.* (19) dividem as espondilodiscites, quanto à origem, em endógena ou exógena. A endógena ocorre por infecções à distância disseminadas pela corrente sanguínea, enquanto que a exógena corresponde aos processos infecciosos causados por cirurgias ou injeções próximas à coluna (19).

Outra classificação citada agrupa o processo infeccioso em quatro formas: neonatal, infantil, hematogênica e primária, mesclando dados etários com mecanismos fisiopatológicos (25).

### **1.3 Epidemiologia**

A EP é uma doença que predomina em pessoas do sexo masculino entre 50 e 70 anos e que, apesar de relativamente rara, encontra-se em franca ascensão com taxas mais elevadas em países de baixa e média renda (1-4,13-18,30–32).

Seu coeficiente de incidência nos estudos varia de 0,4 a 7,4 casos por cada 100.000 habitantes/ano e depende da localidade, idade da população e critérios de inclusão na pesquisa (1-4, 8,13–18,29,30).

Vários estudos populacionais recentes comprovam essa expansão. Nos Estados Unidos da América, entre 1998 e 2013, foi constatado um aumento da incidência em 86% (2,9 por 100.000 habitantes/ano em 1998 - 5,4 por 100.000 habitantes/ano em 2013) com acréscimo similar entre homens e mulheres (14).

O impacto da doença nos custos hospitalares é também notório nessa pesquisa. A média anual de gastos por internação foi de \$ 54.599,00 com aumento significativo no período (1998: \$24.102,00 / internação e 2013: \$80.786,00 / internação), mesmo após ajuste da inflação (valor de \$24.102,00 em 1998 corresponde a \$34.446 em 2013) (14).

Essas despesas observadas na assistência aos pacientes com EP estão relacionadas ao uso de antibióticos por período prolongado, realização de exames de alta complexidade, eventual necessidade de cirurgia e o longo tempo de internação (16).

O aumento da infecção também foi observada em outras pesquisas de base populacional, incluindo as realizadas por Keher *et al.* (15) na Dinamarca, Akiyama *et al.* (16) no Japão e Lora-Tamayo *et al.* (32) na Espanha.

O envelhecimento populacional, a expansão epidemiológica das doenças crônico-degenerativas, o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos, a elevação da taxa de bacteremia relacionada ao uso de dispositivos intravasculares, o número cada vez maior de pacientes em hemodiálise, o aumento dos procedimentos invasivos na coluna e o acréscimo do número de usuários de drogas endovenosas e de pacientes em imunossupressão são os principais fatores apontados como responsáveis por essa ascensão (1,8,14,15,33).

Nas EP pós-operatórias, sua incidência varia de 0,5 a 20% e depende de fatores como a complexidade do procedimento, emprego de implantes e o tipo de abordagem cirúrgica (5,22,34). Taxas menores são constatadas nas discectomias e laminectomias descompressivas, enquanto que as cirurgias com instrumentação exibem níveis mais elevados de infecção (34).

Destaque especial é dado ao papel desses implantes na perpetuação do quadro infeccioso e dificuldade em erradicar o inóculo infectante (34). Nas infecções associadas aos implantes, há a formação do biofilme que age como um local de proteção à bactéria, dificultando a ação do sistema imunológico e a penetração dos antibióticos (34).

Outra característica epidemiológica importante é predomínio da doença no sexo masculino. Sabe-se que a proporção de homens afetados em relação às mulheres varia de 1,2:1 a 4:1, embora não se reconheça bem o motivo desse achado (5,7,17,18,25,35).

Especula-se que o número maior de comorbidades nos homens e o possível efeito protetor do estrogênio nas mulheres expliquem essa divergência, que, entretanto, não é observada em crianças e adolescentes (5,15,25).

Cabe ainda destacar o aumento da incidência com a idade, refletindo a prevalência maior dos fatores de risco da doença na população idosa (1-4,13-18,30,31). Kehrer *et al.* (15), por exemplo, observaram uma incidência seis

vezes maior da doença em homens  $\geq 70$  anos do que naqueles com  $< 70$  anos.

#### 1.4 Fatores de risco

Um olhar atento aos sinais clínicos e às características individuais é essencial para que se pense em seu diagnóstico. Sabe-se que, na quase totalidade dos casos, os pacientes apresentam pelo menos um fator de risco para infecção (Quadro 01) (17,20).

Dentre eles, um dos mais relatados é o *diabetes mellitus*, particularmente quando associado a níveis de hemoglobina glicada superiores a 8,5% (17). Sua prevalência em pacientes com EP varia de 10% a 37% nos grandes estudos e é considerada por alguns pesquisadores como preditor de mortalidade (1,16).

#### Quadro 01. Fatores associados à ocorrência de espondilodiscite piogênica.

<ul style="list-style-type: none"><li>- Idade (<math>&gt; 50</math> anos) 7, 16, 22, 29,31,35, 36;</li><li>- Sexo masculino 14, 35;</li><li>- Uso de drogas endovenosas 1, 7, 14, 17, 22, 25, 31, 36;</li><li>- Presença ou relato de infecção recente 7, 17, 25;</li><li>- <i>Diabetes mellitus</i> 1, 7, 14, 17, 25, 35, 36;</li><li>- Obesidade 22, 35;</li><li>- Desnutrição (albumina <math>&lt; 3,5</math> g/dl e linfócitos <math>&lt; 1.500</math> células / <math>\text{mm}^3</math>) 1, 22;</li><li>- Doenças reumáticas (exemplo: artrite reumatoide) 1, 7, 17, 25;</li><li>- Câncer 1, 7, 14, 17;</li><li>- Doenças imunossupressoras (exemplo: infecção por HIV) ou terapia imunossupressora (exemplo: corticoides) 1,7, 14, 17, 22, 25, 31, 35, 36;</li><li>- Etilismo ou tabagismo 1, 14, 25;</li><li>- Doenças cardiovasculares 1, 35;</li><li>- Endocardite 25, 36, 37;</li><li>- Insuficiência renal crônica 1, 7, 14, 35;</li><li>- Hepatite ou Doença hepática crônica 1, 7, 35;</li><li>- Fratura exposta ou trauma penetrante 35, 36;</li><li>- Cirurgias ou outros procedimentos invasivos na coluna 1, 7, 17, 22, 29, 31, 35, 36;</li><li>- Uso de cateter venoso central e cateteres de diálise 1, 31.</li></ul>
---

O relato de infecções à distância, antecedendo o início dos sintomas, é também outra condição bem descrita nos estudos, sendo visto em 20% a 82%

dos pacientes (7,18,25). Ressalta-se que, em mais da metade dos casos, não se identifica a localização desse foco (1).

Dentre os possíveis sítios, o trato genitourinário é o mais citado (13% a 61%), seguido das infecções de pele e partes moles (5% a 40%), de vias respiratórias (5% a 40%) e do trato gastrointestinal (5%) (7,25,27,38). Outros focos também reportados incluem abscessos dentários, infecções relacionadas a acessos vasculares, artrites sépticas e endocardites (17,25).

É importante enfatizar que o perfil microbiológico das espondilodiscites reflete bem a relação com o sítio infeccioso, em que se constata uma associação das infecções por bactérias Gram-negativas com infecções do trato urinário e intra-abdominais e das causadas por *Staphylococcus aureus* com processos infecciosos de pele e partes moles (7,17).

Um outro fator bem apontado nos estudos são os traumas ou procedimentos invasivos da coluna, relatados em até 58% dos casos (19). Especificamente nas espondilodiscites pós-operatórias, costuma-se dividir os fatores de risco em intrínsecos ao paciente, relacionados ao procedimento cirúrgico e aos cuidados pós-operatórios (34).

Os principais fatores intrínsecos são: *diabetes mellitus*, desnutrição, tabagismo, obesidade, artrite reumatoide, uso crônico de corticoides, neoplasias e a síndrome de fragilidade no idoso (34,39).

Como fatores associados ao procedimento cirúrgico, destacam-se as cirurgias de grande porte, sobretudo com instrumentação, reabordagens ou múltiplas intervenções, número excessivo de pessoas no campo cirúrgico, procedimentos de emergência, perda sanguínea intra-operatória elevada, necessidade de hemotransfusões e aqueles realizados em tecidos irradiados (1,29,34,39).

## 1.5 Fisiopatologia

São reconhecidas três formas de aquisição da doença: a disseminação hematogênica a partir de uma infecção à distância (mais comum), por inoculação direta ou por contiguidade de um foco adjacente (1,17,27,28).

Entender as características anatômicas e o suprimento vascular na coluna ajuda a compreender como ocorre o acometimento vertebral após episódios de bacteremia.

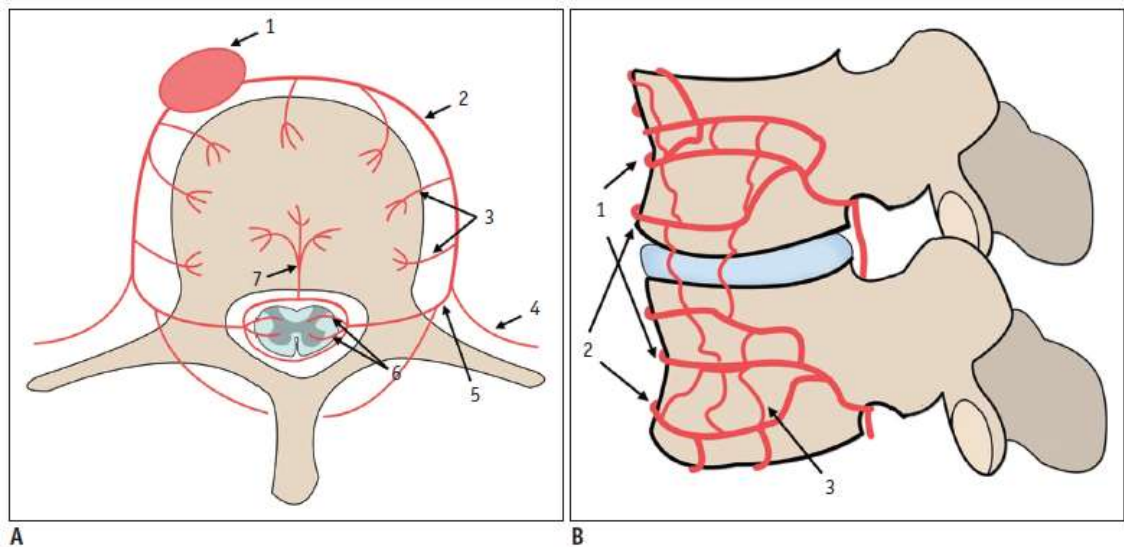
O suprimento arterial de cada vértebra é feito por um par de artérias segmentares situadas na superfície anterolateral do corpo vertebral e derivadas da artéria vertebral, aorta ou ilíacas a depender de sua localização, Figura 01 (40–42).

De cada artéria segmentar, emerge um par de artérias metafisárias e uma única artéria nutriente (33). A artéria metafisária caminha paralelamente à artéria segmentar ao longo da metáfise e se conecta com a mesma por meio de múltiplas artérias periosteais (33,41).

As artérias metafisárias e a nutriente se ramificam em diversas arteríolas que acabam em vasos terminais no platô superior e inferior de cada corpo vertebral. (33,41).

Essa rede de vasos terminais possuem anastomoses intraósseas de baixo fluxo que facilitam o implante bacteriano secundário e ainda geram, diante da presença de êmbolos sépticos, a formação de infartos ósseos (7,40,42).





**Figura 01.** Ilustração esquemática do suprimento arterial das vértebras. A – Corte axial de uma vértebra lombar: 1- aorta; 2 – artéria segmentar; 3 – ramos que nutrem diretamente o corpo vertebral; 4 – artéria intercostal / muscular; 5 – artéria dorsal espinhal; 6 – artéria radicular; 7 – artéria nutriente. B – Corte sagital de uma vértebra lombar: 1 – artéria segmentar; 2 – artéria metafisária; 3 – anastomoses intermetafisárias. Fonte (42).

A abundância desses vasos no platô final da vértebra, especialmente na região subcondral anterior, faz dessa localidade a sede inicial do processo infeccioso (40,42).

As artérias metafisárias ainda formam uma rede arterial de anastomose intermetafisária que abrange níveis subsequentes dos corpos vertebrais (5,33,40,41). A junção dos ramos ascendentes da artéria metafisária de uma vértebra com os ramos descendentes da outra explica o porquê do processo infeccioso comumente envolver duas vértebras adjacentes e mais raramente vários planos vertebrais (5,33,40,41).

Uma outra característica anatômica importante é o fato do disco intervertebral ser, nos adultos, uma estrutura avascular com nutrição feita através de um processo de difusão osmótica a partir dos vasos do platô vertebral (5,8,17,40). Dessa forma, o seu comprometimento ocorre por contiguidade a partir do foco infeccioso do corpo vertebral, sendo raro o achado de discite isolada (28).

Por outro lado, nas crianças, o disco intervertebral é uma estrutura vascularizada com suprimento sanguíneo proveniente de vasos do platô vertebral, o que o torna o sítio primário de infecção na coluna mais comum nessa faixa etária (6,22,33,40).

Além disso, observa-se, na infância, um maior número de anastomoses intraósseas e conseqüente menor ocorrência de infartos ósseos, confinando muitas vezes a infecção apenas no disco intervertebral (6,7,40).

Independente da idade, a destruição óssea observada na EP pode ser explicada pelo infarto tecidual gerado pela oclusão microvascular por êmbolos sépticos e/ou através da liberação de enzimas proteolíticas pelos agentes bacterianos, o que tardiamente resulta em colapso vertebral e compressão medular (5,7,17).

O processo infeccioso pode ainda se estender para estruturas adjacentes, levando a formação de abscessos paravertebrais em 5,7% a 49,3% e epidurais em 17% a 38,2% (3,15,17,43). Mais raramente, há o risco de progressão para dentro do canal medular, gerando os abscessos subdurais, aracnoidite e meningite (7,17,40,44).

É possível também o envolvimento das raízes lombossacras, sacrais e coccígenas, determinando clinicamente a síndrome da cauda equina (5). Quer seja por invasão direta ou mais comumente por compressão, o paciente pode evoluir com sinais de mielopatia caso não seja tratado adequadamente (17).

Ressalta-se que o acometimento dos elementos posteriores da coluna nas EP hematogênicas é raro e deve-se à relativa pobreza do suprimento arterial nessa localidade (7,42). Seu envolvimento é mais observado em idosos, imunocomprometidos e principalmente nas infecções bacterianas por inoculação direta (44).

Especificamente, nas espondilodiscites lombares, o processo infeccioso pode se propagar pelo forame isquiático até o componente psoas do músculo iliopsoas, gerando abscessos nessa topografia (17). Tal comprometimento pode ser visto em até dez por cento dos casos e, eventualmente, ser a primeira manifestação da doença (15,17).

Apesar de menos comum, a disseminação venosa é possível pelo fluxo retrógrado de bactérias dos órgãos pélvicos através do plexo de Batson (5,40). Sabe-se que veias sem válvulas emergem do corpo vertebral e drenam para o plexo venoso extradural, que, em seguida, desemboca no plexo venoso paravertebral de Batson (41).

É relevante destacar a importância epidemiológica crescente das espondilodiscites por inoculação direta atribuída à expansão dos procedimentos cirúrgicos, infiltrações e punções lombares (5). Apesar de raro, outro mecanismo fisiopatológico de aquisição da doença ocorre por contiguidade de focos adjacentes, como abscessos retrofaríngeos, retroperitoneais, ruptura esofágica, infecção de prótese aórtica ou úlcera por pressão infectada (7,17,27,33).

Quanto à topografia das lesões, o segmento lombar costuma ser o mais afetado, seguido do torácico, cervical e sacral, refletindo a distribuição proporcional do fluxo sanguíneo para as vértebras (7,17,18,40). O comprometimento extenso da coluna em vários níveis, embora raro, é também reportado na literatura (35).

## **1.6 Microbiologia**

Na literatura, é descrito o acometimento vertebral por diversos agentes bacterianos. A maioria das infecções é monomicrobiana com as bactérias Gram-positivas respondendo por cerca de 70% dos casos e as Gram-negativas pelos 30% restantes (24). O acometimento polimicrobiano, embora raro, costuma ser observado nas aquisições por contiguidade como naquelas provenientes de uma úlcera de pressão infectada (5,15,18).

Dentre esses microorganismos, o *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico, seguido do *Staphylococcus* coagulase-negativo, bacilos Gram-negativos (enterobactérias) e espécies de *Streptococcus* spp., Tabela 01 (8,17,20,31).

**Tabela 01.** Prevalência dos principais agentes etiológicos nas espondilodiscites infecciosas.

<b>Agente etiológico</b>	<b>Prevalência (%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>5, 7, 15, 17, 18, 31, 43, 45, 46, 47</sup>	20 – 90
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i> <sup>5, 7, 15, 17, 43, 45, 47</sup>	1,6 – 33,3
<i>Streptococcus spp.</i> <sup>5, 7, 15, 43, 46, 47</sup>	1 – 20
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>5, 43, 48</sup>	1,2 – 20
<i>Escherichia coli</i> <sup>7, 15, 17, 43, 45, 46</sup>	2,3 – 33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>17, 43</sup>	1- 12
Outros bacilos Gram-negativos <sup>5, 7, 43</sup>	4 – 14
Infecção polimicrobiana <sup>7, 15, 43, 47</sup>	0,6 – 12
Anaeróbios <sup>5, 7, 17, 43, 47, 48</sup>	0 – 9
Fungos <sup>7, 17, 48</sup>	0 – 7
<b>Em regiões endêmicas</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>7, 17, 46</sup>	9 – 55,8
<i>Brucella spp.</i> <sup>7, 17, 46</sup>	21 – 48

O motivo do predomínio do *Staphylococcus aureus* não é bem esclarecido, porém acredita-se que fatores de virulência (proteína A e coagulases) facilitem a sua adesão, invasão tecidual e expliquem ainda a maior prevalência de abscessos epidurais e paravertebrais nessas infecções (1,49,50). As características clínicas e epidemiológicas dos principais agentes bacterianos responsáveis pelas espondilodiscites piogênicas estão descritas na Tabela 02.

**Tabela 02.** Características associadas às principais bactérias responsáveis pelas espondilodiscites piogênicas.

Agentes etiológicos	Características clínicas e epidemiológicas
<i>Staphylococcus aureus</i> 2, 5-9, 15, 17, 18, 20, 24, 27, 30, 38, 41, 51-54	É o agente mais prevalente. Associa-se a taxas elevadas de complicações infecciosas. Apesar da predominância das espécies oxa-sensíveis, é cada vez mais frequente o relato de infecções por cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina (ORSA). Fatores de risco para ORSA: internação hospitalar prolongada, uso de dispositivos invasivos, presença de lesões de pele, hemodiálise, <i>diabetes mellitus</i> , câncer, uso prévio de antibióticos e colonização prévia por ORSA.
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo 5, 7, 8, 18, 24, 30, 38	Associa-se às infecções pós-operatórias de coluna e bacteremias relacionadas a dispositivos intracardíacos. O mais prevalente é o <i>Staphylococcus epidermidis</i> , embora destaque deva ser dado ao <i>Staphylococcus lugdunensis</i> por sua alta virulência e capacidade destrutiva semelhante ao <i>Staphylococcus aureus</i> .
<i>Streptococcus</i> spp. 5, 7, 27, 41	Relaciona-se à presença de endocardite infecciosa e às intervenções ou infecções dentárias, com o predomínio do <i>Streptococcus viridans</i> e $\beta$ -hemolítico dos grupos A e B. Infecção pelo <i>Streptococcus pneumoniae</i> é rara. A presença de <i>diabetes mellitus</i> aumenta a prevalência de infecções por <i>Streptococcus</i> $\beta$ -hemolítico.
Enterobactérias 5, 7, 17, 18, 27, 38, 41	São: <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp. e <i>Enterobacter</i> spp. Dentre elas, há o predomínio das infecções pela <i>Escherichia coli</i> . Idade avançada, infecções urinárias ou do trato gastrointestinal, <i>diabetes mellitus</i> e imunossupressão são os principais fatores associados a esses agentes.

**Tabela 02.** Características associadas às principais bactérias responsáveis pelas espondilodiscites piogênicas (continuação).

Agentes etiológicos	Características clínicas e epidemiológicas
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>5, 7, 9</sup>	Associa-se à presença de endocardite infecciosa.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>7, 17, 18, 41</sup>	Fatores de risco: uso de drogas endovenosas, <i>diabetes mellitus</i> , corticoterapia, aquisição nosocomial e a presença de feridas contaminadas.
Anaeróbios <sup>5, 7, 53</sup>	São agentes pouco usuais. Enquanto que o <i>Cutibacterium acnes</i> (antigo <i>Propionibacterium acnes</i> ) é mais visualizado nas discites pós-operatórias com implantes, o <i>Bacterioides fragilis</i> e outros anaeróbicos são encontrados principalmente em pacientes diabéticos, com higiene oral precária, nas infecções pélvicas e abdominais e após a mordida de animais.
<i>Salmonella typhi</i> <sup>7, 24, 38, 41</sup>	Causa rara, sendo reportada em pacientes com anemia falciforme, asplenia, imunoglobulinopatias, aneurisma micótico de aorta, estado de imunossupressão e após infecção do trato gastrointestinal.
<i>Kingella kingae</i> <sup>6, 52</sup>	Patógeno de baixa virulência e de difícil isolamento nas culturas. Há relato nos últimos anos de aumento do número de infecções de coluna por esse agente em crianças entre seis e 48 meses.

Ressalta-se, nos últimos anos, o aumento das infecções por germes multirresistentes, incluindo tanto bactérias Gram-negativas como Gram-positivas com implicações prognósticas desfavoráveis (1,17,18,31,38,55).

Deve-se ainda, nos casos de infecções pós-operatórias, levar em consideração a microbiota hospitalar, embora, em linhas gerais, também ocorra o predomínio do *Staphylococcus aureus* seguido do *Staphylococcus coagulase-negativo* (15,34).

Salienta-se que 21% a 41% das espondilodiscites apresentam culturas de fragmento ósseo negativas (5,15,21,51,56). As possíveis explicações incluem uso prévio de antibiótico, infecções por germes de baixa virulência, microorganismos intracelulares ou não cultiváveis, biópsia de região não infectada e processamento inadequado da amostra (5,15,21,51).

### **1.7Quadro clínico**

As manifestações clínicas da EP dependem de sua localização anatômica, extensão da doença, imunidade do paciente e virulência do microorganismo (17,20). Tipicamente, caracteriza-se por sinais e sintomas inespecíficos e insidiosos, porém com um curso mais agudo quando comparada às espondilodiscites tuberculosas ou fúngicas (17).

A dorsalgia é a principal queixa, presente na maioria dos pacientes (15,17,20). Surge lentamente com piora progressiva na intensidade e frequência, sendo comum múltiplos atendimentos em serviços de urgência (17,35).

Com o agravamento do quadro, a dor torna-se muito intensa, não cedendo à terapêutica analgésica usual e passando a ser desencadeada à leve palpação das apófises espinhosas e da musculatura paravertebral (17,35). Em casos avançados, chega a restringir os pacientes ao leito (17).

A depender do sítio acometido, podem ainda ocorrer dores em flancos, região anterior do tórax, abdômen, nádegas, escroto e períneo, o que gera uma dificuldade maior no reconhecimento dessa infecção (27,57). No entanto, é importante frisar que, em até 15% dos casos, nenhum sintoma álgico é

encontrado, sobretudo se existe associado um declínio cognitivo ou um comprometimento da sensibilidade (7).

Além da dor, um outro sintoma referido é a febre. Sua ocorrência varia muito nas séries de casos (2% a 70%) e pode ser mascarada pelo uso de analgésicos e antipiréticos (1,8,17,18,20,25). Nas aquisições hematogênicas, antes das manifestações clínicas da EP, é comum a sua presença seguida de um longo período de defervescência (5).

No exame físico, o sinal mais encontrado é a dor à palpação espinhal, acompanhada de uma restrição da amplitude de movimento da coluna e eventuais espasmos musculares (7).

Quanto às complicações neurológicas, a sua incidência depende muito dos critérios empregados nos estudos e oscila entre 7% a 52% (7,8,17,18,20,25,58). As manifestações são amplas, indo desde de uma leve disestesia até uma paralisia grave, podendo ocorrer ainda alterações esfinterianas e dores radiculares (7,8,17,18,20,25,58). Cabe destacar que 33% dos sintomas neurológicos acontecem no primeiro mês de doença, 40% entre o primeiro e o terceiro mês e 27% após esse período (31).

Esses dados só reforçam a importância de se proceder a um exame neurológico completo em todos os pacientes com suspeita de EP, incluindo a avaliação motora, sensitiva, vesical e intestinal (8). A padronização do exame com o emprego de escalas para análise da lesão medular é recomendada e serve de base para o monitoramento da resposta ao tratamento, Tabela 03 (59–61).



**Tabela 03.** Classificação da lesão medular segundo a padronização internacional determinada pela *American Spinal Injury Association* – ASIA.

<b>Classificação</b>	<b>Descrição</b>
ASIA A – lesão medular completa	Ausência de função motora e sensitiva, incluindo os segmentos sacrais S4 – S5.
ASIA B – lesão medular incompleta	Função sensitiva, mas não a motora, está preservada abaixo do nível neurológico.
ASIA C – lesão medular incompleta	Função motora está preservada abaixo do nível neurológico e a maioria dos músculos abaixo desse nível apresenta força muscular < 3.
ASIA D – lesão medular incompleta	Função motora está preservada abaixo do nível neurológico e a maioria dos músculos abaixo desse nível apresenta força muscular ≥ 3.
ASIA E	Função motora e sensitiva normal.

Fontes (59 – 61).

Outros sinais ou sintomas presentes na literatura estão descritos na tabela 04, mas, em geral, deve-se considerar a possibilidade de espondilodiscite diante do surgimento ou piora de dores na região dorsal, sobretudo se associado à febre, elevação das provas de atividade inflamatória ou à história de infecções prévias (8). Quadro febril associado a sintomas neurológicos novos, mesmo sem dor, também deve suscitar essa suspeita (8).

O reconhecimento dos chamados “sinais de alarme” juntos à dorsalgia sugere a possibilidade de patologias mais graves da coluna e direciona para a necessidade de uma investigação complementar. Incluem: idade maior que 50 anos, febre, repercussão no estado geral (perda de peso, astenia e anorexia), trauma local, infecção concomitante, imunossupressão, dor refratária, presença de manifestações neurológicas e viscerais, hemodiálise, osteoporose e neoplasias (18,20).

**Tabela 04.** Prevalência dos principais sinais e sintomas na espondilodiscite piogênica.

Sinal ou Sintoma	Prevalência (%)
Dorsalgia <sup>1, 7, 13, 15, 48, 57, 62</sup>	52 – 100
Febre <sup>1, 8, 17, 18, 20, 25, 48, 57, 58, 62</sup>	2 – 70
Dor à palpação da coluna <sup>1, 7, 13, 15</sup>	78 – 97
Sintomas neurológicos <sup>7, 8, 17, 18, 20, 25, 58</sup>	7 – 52
Perda de apetite <sup>46, 57</sup>	24 – 46,2
Sudorese noturna <sup>46, 48, 57</sup>	1,2 – 26,8
Perda de peso <sup>15, 48</sup>	3,7 – 48

Nas crianças, o quadro clínico costuma estar associado a doenças sistêmicas e manifestar-se com febre, irritabilidade, dificuldade em ficar de pé ou de deambular (19,25). As manifestações neurológicas são mais raras e o relato de dorsalgia é mais comum nas faixas etárias maiores (7,25).

Ressalta-se que, independente da idade, são comuns erros e atrasos no diagnóstico da EP, o que gera desfechos clínicos desfavoráveis (5,8,18,20,29,30,46,63). A sua raridade, a dificuldade de acesso ao serviço de saúde, a existência de outras doenças da coluna mais prevalentes, a apresentação clínica inespecífica e muitas vezes protraída, a ausência de achados radiológicos patognomônicos e a variabilidade de positividade das culturas são as principais explicações para essa demora (1,22).

### 1.8 Diagnóstico

A despeito dos avanços tecnológicos observados na medicina nos últimos anos, a EP ainda representa uma doença de diagnóstico desafiador, de apresentação inespecífica e que requer do médico uma alta suspeição clínica para uma pronta investigação (30). Uma sugestão de fluxograma de investigação complementar encontra-se exposta nas figuras 02 e 03.

## **1.8.1 Exames laboratoriais**

### **1.8.1.1 Provas de atividade inflamatória**

Os marcadores de atividade inflamatória, embora inespecíficos, são úteis no diagnóstico das infecções de coluna e devem ser solicitados em todos os pacientes com suspeita clínica (8,25).

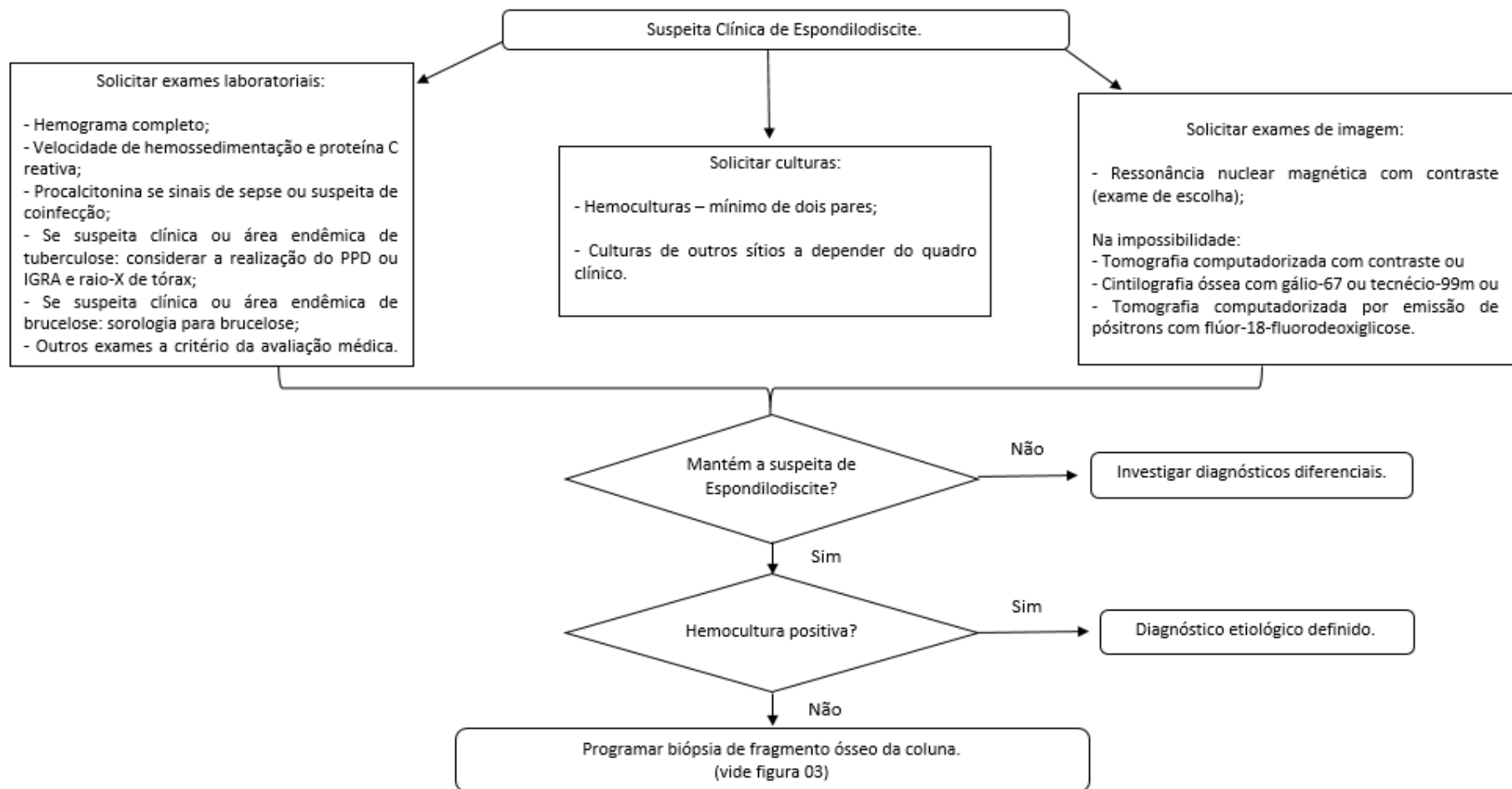
Na prática clínica, os mais empregados são a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), que sobem precocemente antes mesmo de surgirem alterações radiológicas (5,24,31).

A VHS encontra-se elevada em 70% a 100% dos casos com valores médio na admissão de 43 a 87 mm na 1ª hora (7,18,20). Seus níveis reduzem gradativamente com o tratamento, mas sem associação com a gravidade da doença (6,7). Nas crianças, seus valores costumam ser menores com normalização mais rápida do que nos adultos (25).

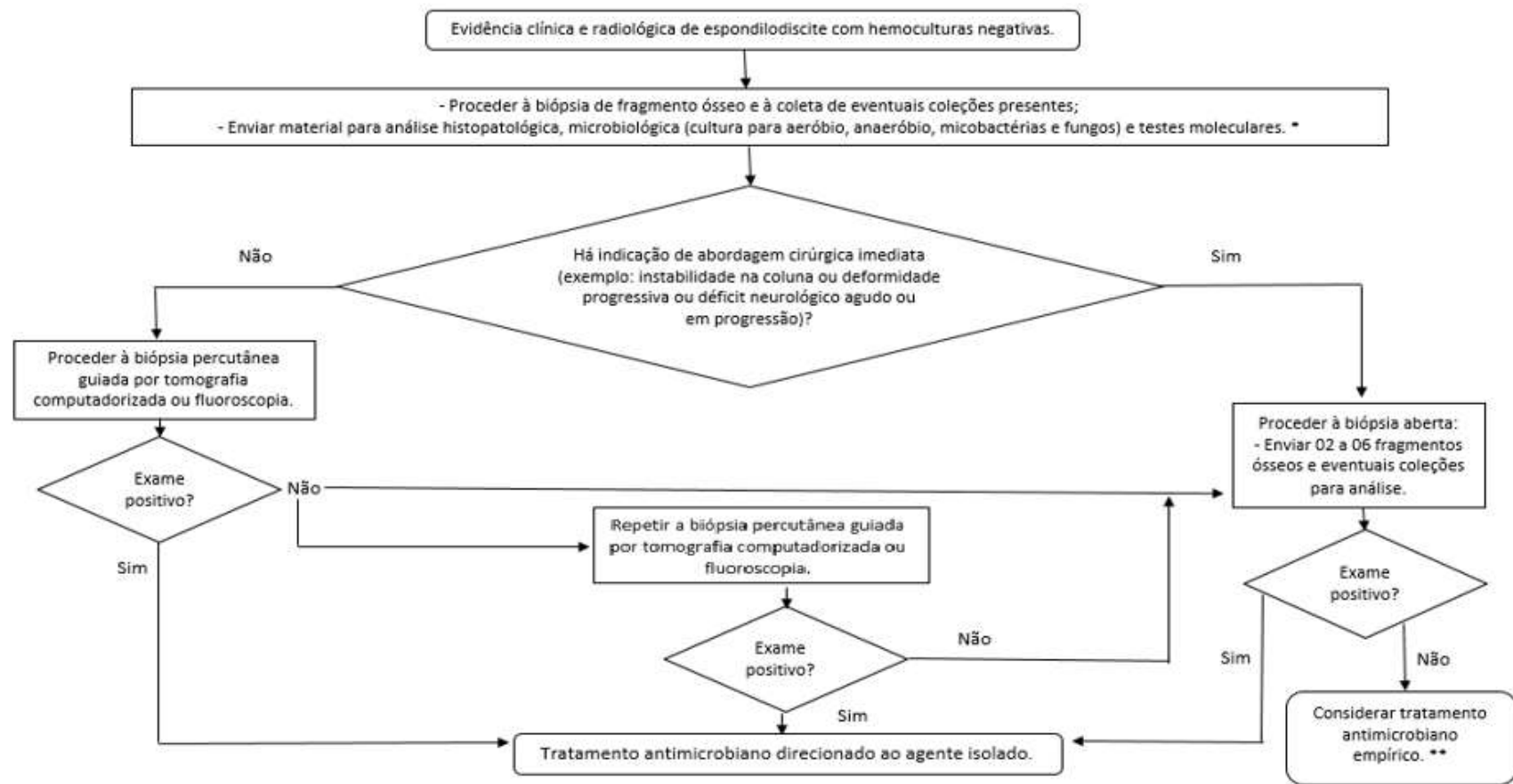
Comparada à VHS, a PCR é mais sensível, estando elevada em mais de 80% dos pacientes (6,20,64). Possui ainda a capacidade de monitorar melhor a resposta ao tratamento, reflexo de sua meia-vida menor, reduzindo mais rapidamente após início da terapia (5,6,20,22,24,31,64)

Salienta-se que, apesar de ser raro, níveis normais de PCR ou VHS não excluem a doença e podem ser vistos sobretudo nas infecções crônicas por patógenos de baixa virulência (6,19,25,41,44).

Com relação ao papel da procalcitonina, os dados existentes são escassos, mas sugerem que não seja um biomarcador útil em detectar a doença por sua baixa sensibilidade, sendo indicada apenas na suspeita de coinfeções e/ou quadros sépticos associados (29,55).



**Figura 02.** Fluxograma de investigação diagnóstica inicial das espondilodiscites.  
Fonte (17) adaptada.



**Figura 03.** Fluxograma de obtenção de espécimes da coluna para análise microbiológica e histopatológica.\* Os testes moleculares são executados sobretudo quando a análise é negativa. Nessa situação, considerar também a possibilidade de tuberculose e brucelose. \*\* Tratamento empírico, antes do resultado das culturas, é reservado às situações de sepse ou sintomas neurológicos graves. Fontes (1, 7, 8, 47).

### **1.8.1.2 Outros exames laboratoriais**

Embora seja frequentemente solicitado, o hemograma pouco ajuda no raciocínio clínico. A leucocitose com neutrofilia é encontrada em cerca de um terço dos pacientes, enquanto que a anemia é constatada em aproximadamente 70% dos casos (7). Outro achado laboratorial inclui elevação da fosfatase alcalina em cerca de 50% dos pacientes (7,20,31).

### **1.8.2 Exames radiológicos**

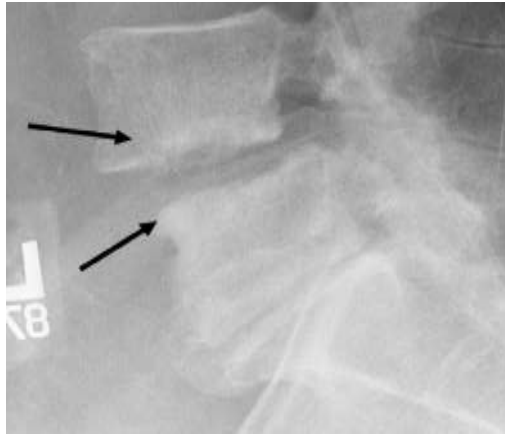
#### **1.8.2.1 Radiografia**

Apesar de ser comumente o primeiro exame de imagem solicitado, a radiografia convencional da coluna vertebral não apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de EP, já que as imagens sugestivas dessa infecção não são visualizadas por esse método nas fases iniciais da doença (19,24).

As alterações surgem entre duas e oito semanas após início dos sintomas, começando com a perda da definição da região anterior do platô final do corpo vertebral, seguida da diminuição do espaço intervertebral, desenvolvimento gradual de osteólise e destruição total do platô vertebral, Figura 04 (17,25,31,40,65).

Com a progressão da infecção, observa-se o comprometimento do corpo vertebral com o aparecimento de áreas de esclerose reativa na oitava semana, neoformação óssea na 12ª semana, fusão plena das vértebras e deformidade cifótica ou escoliótica no sexto mês (25,40,65) .

Diante de sua capacidade limitada em visualizar a infecção, uma radiografia normal não exclui a doença, sendo fundamental a realização de exames que permitam um diagnóstico mais precoce e avalie melhor a extensão do processo infeccioso (29).



**Figura 04.** Radiografia da coluna lombar em um paciente com espondilodiscite. Nota-se uma diminuição do espaço discal entre L4 e L5 com irregularidades no platô inferior de L4 e superior de L5 (setas pretas).  
Fonte (33).

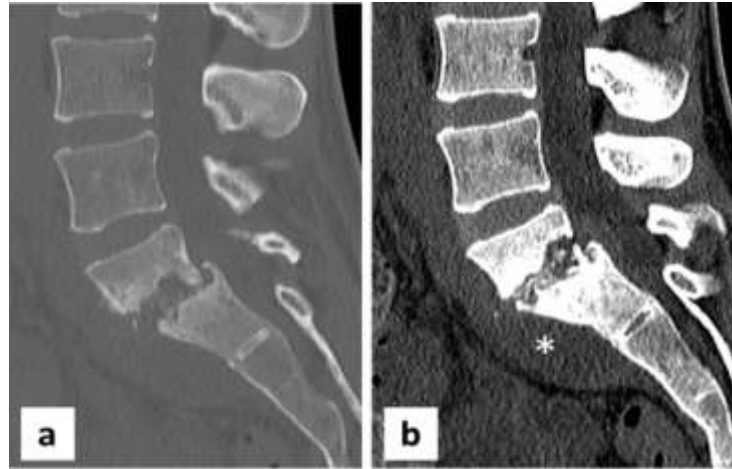
#### **1.8.2.2 Tomografia computadorizada (TC)**

Nas últimas décadas, avanços importantes na TC permitiram a aquisição rápida de imagens com alta qualidade (40). Pequenos focos de infecção, erosão e destruição óssea, além do envolvimento dos espaços paravertebrais e epidurais são facilmente identificados nessa modalidade de imagem (40).

Apesar de ter uma acurácia inferior à ressonância nuclear magnética (RNM), a TC apresenta boa capacidade de avaliar a área óssea comprometida e permite, com a administração de contrastes endovenosos, visualizar eventuais abscessos paravertebrais (19,29,35).

O exame é ainda considerado de escolha quando se deseja analisar melhor o envolvimento do osso cortical, as áreas de sequestro ósseo e a presença de calcificações patológicas, sendo útil também para o planejamento cirúrgico (1,29,40).

Ademais, é amplamente indicado nos casos de contraindicação à RNM ou para guiar a obtenção de fragmentos ósseos para análise microbiológica através de procedimentos percutâneos (19,24,40). A Figura 05 ilustra as alterações clássicas encontradas na TC em uma paciente com espondilodiscite.



**Figura 05.** Tomografia computadorizada de coluna lombossacra em uma paciente de 30 anos com espondilodiscite após injeções múltiplas de corticosteroides. A – Corte sagital – janela óssea: evidencia-se fragmentação e irregularidades nos platôs vertebrais de L5-S1; B – Corte sagital – janela para partes moles: constata-se uma área espessada de partes moles na região paravertebral anterior (asterisco branco), condizente com flegmão. Fonte (33).

### 1.8.2.3 Ressonância nuclear magnética (RNM)

Dentre as modalidades de imagem disponíveis, a RNM com contraste é considerada de escolha por reunir uma alta sensibilidade (92% a 97%), especificidade (92% a 100 %) e acurácia (94%), oferecendo um resultado precoce e uma avaliação mais precisa da extensão da infecção (1,8,17,19,20,31,33,40,44,66).

O exame é capaz de visualizar diretamente a medula óssea, as estruturas neurais e os tecidos moles extradurais, identificando áreas de edema e inflamação sem o emprego de radiações ionizantes e com imagens multiplanares de alta resolução (33,40).

O protocolo padrão inclui a realização de imagens ponderadas em T1 e T2 com o emprego do contraste endovenoso (gadolíneo) (33). As seqüências ponderadas em T2 e T1 pós-gadolíneo devem ser também



realizadas com a supressão da gordura para melhor caracterização (33). Outras modalidades do exame encontram-se descritas na Tabela 05.

Sabe-se que o processo infeccioso no corpo vertebral leva a substituição do tecido normal da medula óssea por um exsudato inflamatório rico em células brancas com uma área de hiperemia associada (33). Essa modificação é vista como uma redução do sinal em T1 (hipointensidade) e uma hiperintensidade ou aumento do sinal de fluidos em T2 e STIR (*Short-tau inversion recovery*) no platô final das vértebras contíguas e no seu espaço intervertebral (17,33,40). Outras alterações típicas da doença incluem as erosões ou destruições das plataformas vertebrais e a presença de inflamação e/ou abscesso epidural ou paravertebral (17,33,40) (Figura 06).

Apesar dessas vantagens, o exame pode ter a sua avaliação prejudicada em pacientes com implantes metálicos, mesmo os não ferromagnéticos. Além disso, é considerado inferior à TC na visualização do envolvimento do osso cortical e menos sensível que a cintilografia óssea nos primeiros dias de sintomas (< 14 dias) (23,31,33,40). Outras limitações incluem a sua realização em pacientes com claustrofobia, indisponibilidade em alguns serviços e a eventual similaridade de padrão com doenças degenerativas (8,23).

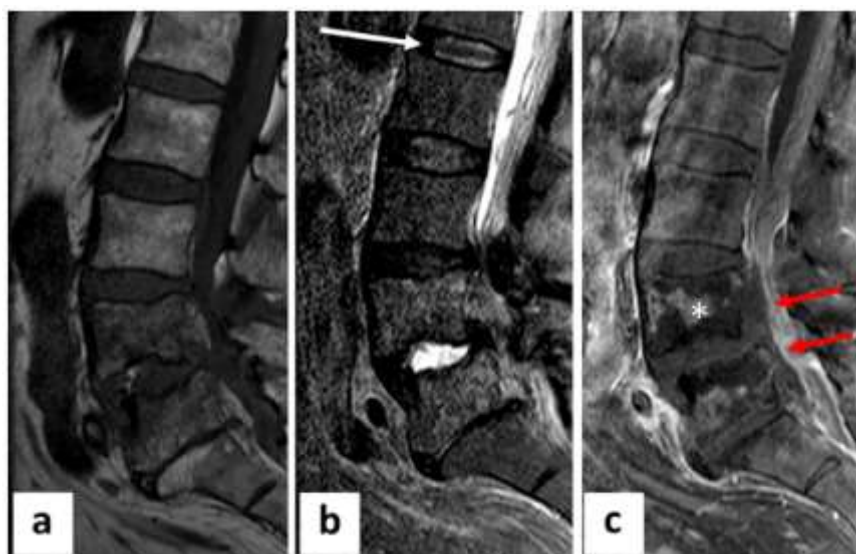
É importante salientar o papel da RNM em identificar pacientes sob risco de déficits neurológicos graves. Reconhece-se, por exemplo, que a presença de inflamação epidural e de sofrimento medular são fatores de má prognóstico neurológico (58).

Há ainda autores que orientam a realização do exame em todos os segmentos da coluna nos casos confirmados de espondilodiscite para rastrear possíveis focos de disseminação da doença dentro da coluna vertebral (*skip lesions*) (31,41).

**Tabela 05.** Protocolos de imagens na ressonância nuclear magnética (RNM) e suas aplicabilidades na avaliação da espondilodiscite.

<b>Protocolo</b>		<b>Aplicabilidade</b>
Sequências com supressão de gordura.	com de	Aplicadas às imagens ponderadas em T2 e em T1 pós-gadolinéio. Melhora o contraste com a estrutura normal adjacente. Facilita a identificação de áreas infectadas.
Imagens ponderadas em T1.		Identifica edema medular (hipointensidade da medula óssea) e alterações corticais.
Imagens ponderadas em T2 e STIR ( <i>Short-tau inversion recovery</i> ).		Identifica edema medular (hiperintensidade da medula óssea), envolvimento discal (hiperintensidade do disco), comprometimento dos tecidos moles paravertebrais (hiperintensidade) e áreas de abscesso (coleção líquida hiperintensa).
Imagens de captação de contraste.	pós-do	Permite identificar melhor o envolvimento do disco e dos tecidos paravertebrais e epidurais. Há uma captação do contraste na região de edema da medula óssea. Ajuda a diferenciar o abscesso (captação anelar) do flegmão (captação difusa).
PDWI ( <i>Próton-density weighted imaging</i> ).		Pode ser útil na visualização da extensão do comprometimento epidural.
DW ( <i>Diffusion-weighted</i> ).		Ajuda a visualizar a extensão da infecção piogênica. Em pacientes com contra-indicação ao contraste, identifica áreas de abscesso, distinguindo-as das coleções fluidas normais pós-operatórias.

Fontes (42, 44).



**Figura 06.** Ressonância nuclear magnética de um paciente com espondilodiscite. a – Imagem ponderada em T1. b – Imagem ponderada em T2 com supressão de gordura. c – Imagem ponderada em T1 pós-gadólíneo. Observa-se uma irregularidade dos platôs de L4 e L5 com uma hiperintensidade do disco intervertebral em T2. Nota-se, após a administração do gadolíneo, uma impregnação difusa do disco. Em C, abscesso epidural (setas vermelhas) e intraósseo (asterisco branco) são visualizados pós-contraste. Em b (seta branca), visualiza-se uma linha de baixo sinal no disco intervertebral não infectado L1-L2 (sinal da fenda nuclear - “*nuclear shift*”). Fonte (33).

#### 1.8.2.4 Medicina nuclear

A cintilografia óssea convencional é um exame considerado sensível no diagnóstico das infecções de coluna com a vantagem de detectar a doença precocemente, antes mesmo das alterações na RNM (25). Alguns autores chegam a colocar que a sua negatividade exclui virtualmente a presença de inflamação óssea (19,35).

No entanto, o que limita seu emprego é a sua falta de especificidade com falso-positivos associados a traumas, doenças degenerativas avançadas e procedimentos cirúrgicos recentes (35,41).

O protocolo comumente adotado envolve o estudo trifásico, iniciando com uma fase de fluxo ou perfusão, seguida, após dez minutos, da fase de

equilíbrio ou tecidual e finalizando com a fase tardia ou esquelética adquirida entre duas e quatro horas após a injeção do radiofármaco (33,41).

As alterações classicamente visualizadas incluem a existência de áreas de hiperperfusão, hiperemia focal e aumento da captação do radiofármaco (33). Na cintilografia óssea convencional, utiliza-se principalmente o tecnécio-99m e o gálio-67 com a obtenção bidimensional das imagens (1,33).

O tecnécio-99m, em particular, apresenta a capacidade de se ligar aos cristais de hidroxiapatita da matriz óssea com captação dependente do fluxo sanguíneo e da taxa de remodelamento ósseo (1,33). Sua sensibilidade é em torno de 73% com especificidade de 31% e acurácia de 50% (33). Através da obtenção de imagens tridimensionais pela SPECT-CT (tomografia por emissão de fóton único), sua sensibilidade aumenta para 82%, mas sem alteração expressiva em sua acurácia (33).

Já a cintilografia com Gálio-67, metal análogo ao ferro que se liga à transferrina e se deposita em áreas de inflamação, apresenta maior especificidade diagnóstica (61%). O exame ainda identifica melhor o envolvimento paravertebral, mas sem agregar grandes vantagens quanto à acurácia e sensibilidade (33, 41).

No entanto, investigações recentes focadas no emprego do Gálio-67 associado à SPECT-CT demonstram melhores resultados com sensibilidade, especificidade e acurácia de 78%, 81% e 79% respectivamente, sendo uma alternativa diagnóstica no caso de contraindicação à RNM (33).

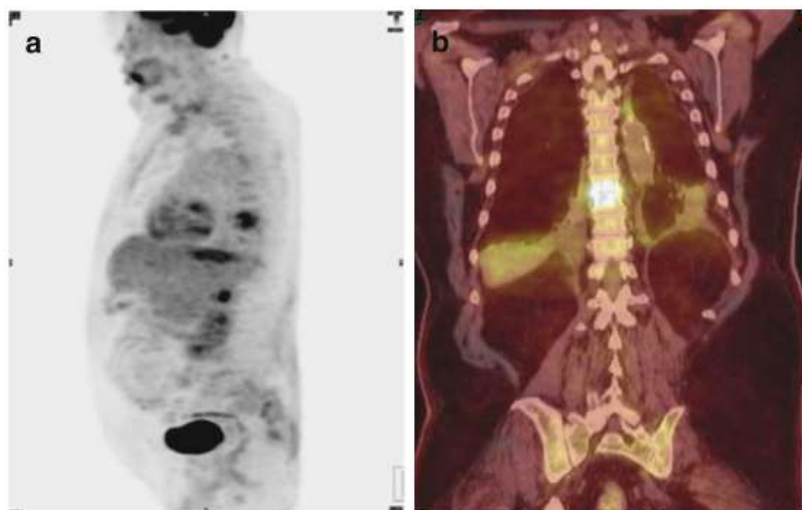
Um outro exame nuclear estudado nas infecções ósseas é a cintilografia óssea marcada com leucócitos, que, apesar de ser um método eficaz no diagnóstico das osteomielites de extremidades, não se mostra útil no diagnóstico das espondilodiscites por prováveis oclusões existentes na microcirculação da área afetada (33).

Atualmente, o método que mais se destaca dentro da medicina nuclear para o diagnóstico das espondilodiscites é a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com flúor-18-fluorodeoxiglicose (F-18-FDG PET/CT) por sua elevada sensibilidade (86% a 95%) e especificidade (88% a 100%) (33,35,67).

A aquisição completa das imagens é rápida e possui como base técnica o aumento da captação da glicose ligada ao radiofármaco pelas células inflamatórias, especialmente pelos neutrófilos na fase aguda e pelos macrófagos nas infecções crônicas (1,33).

Ressalta-se que, por ser uma molécula de pequeno tamanho, o F-18-FDG consegue penetrar adequadamente em locais de baixa perfusão como nas regiões infectadas da coluna (33) (Figura 07). O exame é capaz de identificar áreas de atividade inflamatória nos discos intervertebrais, espaço espinhal e regiões adjacentes, diferenciando bem a parte infectada da sadia (19,33).

Em decorrência de sua alta sensibilidade em diagnosticar osteomielite nas regiões de alta concentração da medula óssea vermelha (como no esqueleto axial), Berbari *et al.* (8) chegam a comentar que uma F-18-FDG PET/CT negativa exclui a possibilidade de espondilodiscite.



**Figura 07.** Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com flúor-18-fluorodeoxiglicose (F-18-FDG PET/CT) em um paciente com espondilodiscite piogênica. Evidenciam-se sinais de espondilodiscite em um paciente com febre prolongada. (a) Visão sagital mostrando aumento da captação do FDG em T8-T9. (b). Corte coronal demonstrando a localização anatômica da área de captação. Fonte (67).

O teste ajuda ainda no diagnóstico diferencial com as doenças degenerativas de coluna (baixa captação), embora possua limitações em distinguir os processos infecciosos dos neoplásicos e das alterações pós-traumáticas recentes (19,22,23,29).

Falso-negativos incluem infecções em pacientes diabéticos descompensados ou por microorganismos de baixa virulência (33). Fraturas e traumas recentes (três a quatro meses) são apontados como os principais falso-positivos do método (33).

Além disso, em pacientes com implantes na coluna, a própria presença do corpo estranho pode incitar uma resposta imune e aumentar a captação do F-18-FDG em torno do dispositivo, simulando alterações infecciosas (33).

Apesar de promissor, há a necessidade de estudos maiores e multicêntricos para determinar a sua real acurácia. Raghavan *et al.* (33) concluem, em uma revisão sobre o tema, que a RNM continua sendo o método de imagem preferido no diagnóstico das espondilodiscites, mas que a F-18-FDG PET/CT é o exame da medicina nuclear mais indicado, trazendo informações complementares à RNM, com o potencial também de avaliar a resposta ao tratamento (33).

A SPECT-CT com Gálio-67 é apontada como uma alternativa aceitável na impossibilidade de realizar a F-18-FDG PET/CT, enquanto que as cintilografias ósseas convencionais estão sendo cada vez menos usadas pelo baixo desempenho (1,33).

A sensibilidade e a especificidade dos principais exames de imagem empregados no diagnóstico das espondilodiscites piogênicas são visualizadas na tabela 06.

**Tabela 06.** Sensibilidade e especificidade dos principais exames de imagem disponíveis para o diagnóstico das espondilodiscites piogênicas.

	Radiografia Simples	Tomografia Computadorizada	Cintilografia Óssea <sup>1</sup>	F-18-FDG PET/CT <sup>2</sup>	Ressonância Nuclear Magnética
Sensibilidade	82 %	90%	73% – 100%	86% – 95%	92% – 97%
Especificidade	57 %	78%	31% - 80%	88% - 100%	92% - 100%

1. Cintilografia óssea convencional (bidimensional) com radiofármacos (tecnécio-99m ou gálio-67). 2. F-18-FDG PET/CT - tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com flúor-18-fluorodeoxiglicose. Fontes (7, 8, 17, 19, 23, 29, 33, 41, 66, 68).

### 1.8.3 Diagnóstico microbiológico

Por se tratar de uma doença com potencial de complicações graves e necessidade de antibioticoterapia prolongada, torna-se fundamental a identificação do agente etiológico para o correto manejo da infecção, sobretudo no cenário atual de aumento das infecções por bactérias multirresistentes (1,26).

Apesar de proporcionar o diagnóstico definitivo, o isolamento do microorganismo é obtido em 49% a 91% dos casos, com maior dificuldade nos quadros crônicos em decorrência da menor carga bacteriana e uso prévio de antimicrobiano (1,19).

Na prática clínica, a caracterização do microorganismo é feita através da hemocultura ou da análise de espécimes obtidos da coluna vertebral (1,8).

#### 1.8.3.1 Hemocultura

A hemocultura é a forma mais simples de identificação do microorganismo responsável pela EP, sendo considerado o primeiro exame na investigação etiológica (1,8). Sua indicação baseia-se na aquisição preponderantemente hematogênica da doença (1,8,35,47).

Diretrizes internacionais reforçam que, sobretudo nos casos de hemoculturas positivas para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

*lugdunensis* e *Brucella* spp., pode-se definir com segurança a etiologia da espondilodiscite, dispensando a obrigatoriedade da biópsia óssea (8).

A positividade do exame nos estudos varia entre 20% a 89%, com desempenho inferior nas espondilodiscites pós-operatórias (1,5,7,17,19,29,35,45,47). O rendimento do teste sofre ainda influência do uso prévio de antibiótico, da facilidade de cultivo e concentração do agente infeccioso e da coleta, transporte e processamento da amostra (1,5,17,19,35,45,47).

Nesse sentido, com a finalidade de aumentar a sua positividade, sugere-se a coleta de dois a três pares de hemoculturas na admissão do paciente (8,19,35). Alguns especialistas, entretanto, orientam a realização do exame imediatamente após a biópsia da coluna vertebral pela possibilidade da bactéria penetrar na corrente sanguínea (5,47). Destaca-se que a obtenção da cultura de urina e de outros sítios não deve ser feita de rotina e é indicada apenas na suspeita clínica de infecção associada (56).

### **1.8.3.2 Histopatologia**

Além do envio para cultura, é recomendado, sempre que possível, o encaminhamento de amostras ósseas para análise histopatológica com o objetivo de auxiliar no diagnóstico das infecções de coluna (7,8).

Com achados típicos encontrados em 56% a 82% dos exames, a análise histopatológica ajuda ainda a distinguir uma contaminação de uma infecção, detectar a presença de doenças granulomatosas e confirmar outros diagnósticos como neoplasias, fraturas vertebrais compressivas e hérnias de disco com colapso discal (1,5,8,21,25).

As alterações histopatológicas mais observadas nas espondilodiscites incluem a presença de infiltrado de células inflamatórias, proliferação vascular associada à fibrose, trombose de vasos sanguíneos e necrose óssea (1). O emprego de corantes especiais (Ziehl-Neelsen para micobactérias e ácido periódico de Schiff para fungos) ajuda na identificação de etiologias não piogênicas (7).



### **1.8.3.3 Cultura de fragmento ósseo**

Em virtude da impossibilidade de se definir o agente etiológico com base nos critérios clínicos e radiológicos e do baixo rendimento das hemoculturas, é necessária, na maioria dos casos, a obtenção de amostras da coluna para o diagnóstico microbiológico (1,8,17,25,69).

O acesso à vértebra pode ser feito através de procedimentos percutâneos guiados por exames de imagem ou por intervenções abertas, sendo recomendado, sempre que possível, o envio de mais de um fragmento ósseo (dois a seis) para cultura de bactérias aeróbicas, anaeróbicas, fungos e micobactérias (7,47).

Essa importância fica bem evidente no estudo de Gras *et al.* (47), em que a positividade das biópsias foi de 21,6% com uma única amostra, aumentando para 53,8% com a análise de dois ou mais fragmentos ósseos. No caso de drenagem de abscessos, sugere-se que sejam encaminhados pelo menos dois mililitros da coleção (44).

#### **1.8.3.3.1 Biópsia percutânea guiada por exames de imagem**

A biópsia percutânea guiada por exames de imagens (tomografia computadorizada ou fluoroscopia) é uma opção muito empregada nos dias atuais, sendo considerada por vários especialistas como o procedimento de escolha nos pacientes com hemoculturas negativas e sem indicação cirúrgica imediata (1,8,47).

É um método seguro com baixa taxa de eventos adversos se realizado por profissionais experientes (8). As principais complicações incluem lesões vasculares, punção muscular, danos aos nervos, formação de hematomas e biópsia em local incorreto (8).

Embora a tomografia computadorizada proporcione uma localização mais exata do que a fluoroscopia, não há uma superioridade clara na literatura entre as duas técnicas (68). Também parece não existir diferença de rendimento no diâmetro das agulhas utilizadas no procedimento (8,68).

Quanto ao local, a biópsia pode ser feita no platô final do corpo vertebral, disco intervertebral ou até mesmo nas partes moles adjacentes com a coleta de eventuais coleções paravertebrais (70).

No entanto, mesmo sem ter uma vantagem nítida, alguns especialistas orientam que a biópsia contenha preferencialmente o osso subcondral, por ser o sítio inicial do processo infeccioso nas espondilodiscites hematogênicas (21,70).

Independente da técnica escolhida, reconhece-se que, pela pequena quantidade de material coletado, as biópsias percutâneas apresentam uma sensibilidade limitada, embora as taxas de positividade na literatura variem de 10,3% a 91% (1,18,19,24,31,35,48,50,70).

Cabe mencionar que o achado de germes contaminantes da pele, tais como *Staphylococcus* coagulase-negativo e *Cutibacterium acnes* em uma única amostra não permite a caracterização com segurança da etiologia, devendo-se repetir a coleta de novo material (8).

Em pacientes com biópsia percutânea inicial negativa, ainda é motivo de debate se é melhor repetir o procedimento, partir para métodos mais invasivos (biópsia aberta) ou até mesmo iniciar o tratamento empírico (8,47,70).

Os autores que advogam a prática de uma segunda biópsia baseiam-se na importância de se isolar o agente etiológico e se fundamentam em estudos, na maioria retrospectivos, que mostram um aumento do rendimento microbiológico com essa conduta (1). Por outro lado, há pesquisadores que acreditam que uma segunda biópsia não se justifica e aumenta o risco de complicações relacionadas ao procedimento (1).

Com o objetivo de responder essa questão, Gras *et al.* (47) conduziram um estudo retrospectivo multicêntrico com a análise de 169 biópsias percutâneas e observaram que a estratégia de uma segunda biópsia aumentou em 35,6% a positividade dos casos.

Em 2018, Kasalak *et al.* (70) conduziram uma revisão sistemática de oito estudos (107 pacientes) e concluíram que, apesar da segunda biópsia

percutânea melhorar o rendimento, pela baixa qualidade e heterogeneidade das pesquisas, o seu real papel ainda permanece desconhecido.

Nos últimos anos, procedimentos minimamente invasivos, como as discetomias e drenagens endoscópicas percutâneas (DDEP), vêm permitindo a obtenção de amostras significativas diretamente dos tecidos infectados com uma acurácia aparentemente melhor que as biópsias percutâneas guiadas por imagem (1,8).

Diretrizes internacionais são favoráveis a uma nova tentativa de isolar o agente, ficando a critério da equipe médica a obtenção de espécimes através de uma segunda biópsia percutânea, da DDEP ou a céu aberto (8).

#### **1.8.3.3.2 Biópsia a céu aberto**

A coleta de material intraoperatória é considerada como o método mais confiável para detecção do patógeno, com vários trabalhos mostrando um rendimento superior à abordagem percutânea (1,13,19,35,45).

A maior positividade da biópsia a céu aberto (66% a 91%) é explicada sobretudo pela possibilidade de obtenção sob visão direta de fragmentos ósseos comprometidos e pela facilidade de aquisição de um maior número de amostras para análise (19,35,45,62).

Apesar dos dados favoráveis, não há uma clareza se de fato a biópsia aberta é superior à percutânea ou se é reflexo de um processo infeccioso mais extenso e presumivelmente com maior carga bacteriana, uma vez que é realizada preferencialmente nos pacientes mais graves com indicação cirúrgica (45).

Destaca-se ainda que as biópsias abertas são procedimentos mais invasivos, de maior custo, que necessita de uma internação mais prolongada e que agrega morbidade e riscos inerentes a uma anestesia geral e a uma intervenção de maior porte (21).

#### 1.8.3.4 Exames moleculares

Os métodos moleculares são ferramentas de alta especificidade no diagnóstico etiológico das infecções ósseas com a capacidade de identificar bactérias de crescimento lento ou que não foram isoladas nas culturas convencionais (51,52,71).

Seu emprego mostra-se ainda útil na suspeita de infecções por germes não cultiváveis ou nas situações de uso prévio de antimicrobianos com a vantagem de fornecer uma identificação mais rápida do agente etiológico, otimizando o manejo terapêutico (8,51,72).

A detecção do genoma bacteriano pode ser feito através de métodos de amplificação do DNA por reação em cadeia de polimerase (PCR), utilizando alvos moleculares específicos como o gene *16S rDNA* (comum a vários agentes bacterianos), gene estafilocócico *femA* e o *mecA* (marcador da cepas ORSA) (51,72).

Nas espondilodiscites infecciosas, Lecouvet *et al.* (51) constataram que, além de identificar agentes que não cresceram nas culturas, os exames moleculares apresentam uma alta correlação com os testes microbiológicos convencionais.

Apesar de promissor, esses exames apresentam algumas limitações. Arelada à ausência de um padrão ouro de referência, o teste molecular é ainda incapaz de prover um perfil de sensibilidade antimicrobiana aos prescritores (1,52).

Resultados falso-positivos podem ocorrer por contaminação durante a coleta e/ou processamento da amostra, enquanto que falso-negativos são visualizados na presença de inibidores da polimerase ou quando o número de microorganismos é muito pequeno para ser amplificado (1,51).

Além disso, a presença do DNA bacteriano não significa necessariamente que existam microorganismos viáveis causando a infecção, devendo sempre ser interpretado dentro do contexto clínico do paciente (52). O exame também apresenta dificuldade em diagnosticar infecções

polimicrobianas pela ligação preferencial do primer a um único tipo de bactéria da microbiota infectante (7).

A despeito dessas limitações, os testes moleculares vêm sendo aperfeiçoados e disseminados na prática clínica, sendo enxergados como uma ferramenta complementar útil no diagnóstico das espondilodiscites infecciosas, porém nunca substituta das culturas, (8,51,52,71).

### **1.9 Diagnósticos diferenciais**

O diagnóstico diferencial da EP é feito principalmente com as outras etiologias infecciosas, incluindo tuberculose, brucelose, fungos e mais raramente doenças parasitárias, como a equinococose (1,7).

No nosso meio, destaca-se, pela prevalência, o acometimento da coluna vertebral pela tuberculose, que representa cerca de 50% a 60% das infecções ósseas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (17,73,74).

As principais características dos diferentes subtipos de espondilodiscite infecciosa encontram-se descritas na Tabela 07.

Além desses diagnósticos, o abscesso epidural primário e algumas doenças não infecciosas podem ter manifestações clínicas ou alterações radiológicas semelhantes à EP e devem ser consideradas no seu diagnóstico diferencial. Fazem parte as doenças degenerativas, inflamatórias (exemplo: espondilite anquilosante) e neoplásicas (40)

A história, o exame físico e a avaliação cuidadosa do padrão de acometimento radiológico ajudam a diferenciar essas patologias e direcionar o diagnóstico para as infecções de coluna, evitando atrasos no seu tratamento.

**Tabela 07.** Principais características dos subtipos infecciosos de espondilodiscite.

	<b>Piogênica</b>	<b>Tuberculose</b>	<b>Brucelose</b>	<b>Fúngica (<i>Candida</i>)</b>
<b>Principais fatores de risco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecção à distância;</li> <li>- Cirurgia recente;</li> <li>- Dispositivos endovenosos;</li> <li>- Imunossupressão;</li> <li>- <i>Diabetes mellitus</i>;</li> <li>- Etilismo e tabagismo;</li> <li>- Doenças reumáticas;</li> <li>- Insuficiência renal crônica;</li> <li>- Cirrose hepática;</li> <li>- Neoplasia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecção prévia pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>;</li> <li>- Manifestações extra-vertebrais da tuberculose;</li> <li>- Moradores de áreas endêmicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecção por brucelose conhecida;</li> <li>- Exposição ocupacional (veterinários ou trabalho em matadouros);</li> <li>- Viagem a países endêmicos ou áreas rurais;</li> <li>- Consumo de produtos não pasteurizados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibióticos de amplo espectro;</li> <li>- Uso de drogas injetáveis;</li> <li>- Uso de cateteres centrais;</li> <li>- Imunossupressão;</li> <li>- Neoplasia;</li> <li>- Transplantes;</li> <li>- Cirurgias abdominais;</li> <li>- Nutrição parenteral.</li> </ul>
<b>Segmento mais atingido</b>	Lombar.	Torácico.	Lombar.	Lombar.
<b>Início</b>	Agudo / subagudo.	Subagudo / crônico.	Agudo / subagudo.	Subagudo / crônico.
<b>Principais manifestações clínicas</b>	Dorsalgia / Lombalgia; Sintomas neurológicos; Febre.	Dorsalgia / Lombalgia; Deficit neurológico mais frequente; Febre; Sudorese noturna; Perda de peso.	Dorsalgia / Lombalgia; Sintomas neurológicos pouco frequentes; Febre; Sudorese noturna; Perda de peso.	Dorsalgia / Lombalgia; Febre; Perda de peso; Sintomas neurológicos.
<b>Alterações laboratoriais</b>	PAI* mais elevadas; Leucocitose mais evidente.	PAI* pouco elevadas; Leucocitose discreta.	PAI* pouco elevadas; Leucocitose discreta.	PAI* pouco elevadas; Leucocitose discreta.

**Tabela 07.** Principais características dos subtipos infecciosos de espondilodiscite (*continuação*).

	<b>Piogênica</b>	<b>Tuberculose</b>	<b>Brucelose</b>	<b>Fúngica (<i>Candida</i>)</b>
<b>Alterações radiológicas (Tomografia Computadorizada / Ressonância Nuclear Magnética).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Envolvimento precoce do disco intervertebral;</li> <li>- Acometimento do corpo vertebral tende a ser mais homogêneo;</li> <li>- Envolvimento da porção anterior dos corpos vertebrais;</li> <li>- Raro acometimento dos elementos posteriores, exceto em caso de pós-operatório;</li> <li>- Colapso vertebral e compressão medular em estágios avançados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Envolvimento heterogêneo do corpo vertebral e tardio do disco intervertebral;</li> <li>- Envolvimento de mais de dois níveis. Acometimento difuso em 5%;</li> <li>- “<i>Skip lesions</i>” ou envolvimento de segmentos não contíguos (15%);</li> <li>- Maior possibilidade afetar os elementos posteriores da coluna e a estrutura subligamentar;</li> <li>- Abscessos ou massas paravertebrais grandes de localização anterior e de contornos bem definidos com ou sem calcificação (50%);</li> <li>- Ocorrência de colapso e compressão medular em estágios avançados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteófitos lombares e sacroileíte;</li> <li>- Defeitos no platô final das vértebras mimetizando herniações disciais intraósseas;</li> <li>- Formação de tecido parespinhal granulomatoso, sendo rara a existência de abscessos;</li> <li>- Presença de gás no disco intervertebral;</li> <li>- Colapso vertebral e compressão medular (eventos raros);</li> <li>- Deformidade em gibosidade é rara.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raramente se observa a formação de abscesso;</li> <li>- Costuma poupar o disco intervertebral (ausência do sinal de hiperintensidade do disco intervertebral em T2).</li> </ul>

\* PAI = prova de atividade inflamatória. Fontes (1, 7, 17, 69, 75).

## 1.10 Tratamento

O objetivo do tratamento da EP é erradicar a infecção, melhorar a dor, tratar as deformidades, a instabilidade vertebral e os déficits neurológicos além de restaurar a função e prevenir as recorrências (1,63).

Apesar do número crescente de estudos, existem poucas evidências de alta qualidade que permitem estabelecer o manejo clínico ou cirúrgico ideal dessa infecção (8,31).

A heterogeneidade da apresentação clínica, das comorbidades associadas e a variedade de opções terapêuticas tornam difícil uma generalização das recomendações das diretrizes e retratam bem o desafio que é tratar as espondilodiscites piogênicas (22).

No entanto, reconhece-se que a base do tratamento é, na maioria dos pacientes, conservadora (antibióticos, fisioterapia e órtese) com uma eficácia entre 73% e 90% (9,17,24,31,35,76). As abordagens cirúrgicas são em regra reservadas para situações de complicações infecciosas e necessárias em 25% a 55% dos casos (8,9,36,76,77)

Na literatura, os estudos que comparam as duas modalidades terapêuticas (conservadora *versus* cirúrgica) mostram que existe até algum benefício da cirurgia a curto prazo (melhora a dor e mobilidade com ganhos neurológicos ou funcionais), embora a longo prazo parece não haver uma vantagem adicional na conduta invasiva (4,8,9,36,76).

Deve-se mencionar que os procedimentos cirúrgicos não são isentos de riscos. As possíveis complicações incluem anemia, infecção do sítio cirúrgico, deiscência, sepse, bacteremia, piora neurológica, trombose venosa profunda, progressão da deformidade, dor crônica, falha de fusão óssea, fratura e soltura dos implantes (4,77).

Aspecto importante também deve ser dado à compensação das comorbidades clínicas (*diabetes mellitus*, desnutrição ou imunossupressão) e ao controle da dor (19,24,29). Embora seja indicado um repouso relativo na fase inicial, não se recomenda mais a restrição prolongada pelo risco de trombose e pneumonia aspirativa (19,29).



Também não se indica mais de rotina o uso de órteses de coluna, que ficam restritas a situações específicas com o objetivo de ajudar no controle da dor, estabilizar a coluna e prevenir deformidades (7,17,19,24,27).

Ressalta-se que, diante da complexidade e heterogeneidade de suas manifestações, é essencial que se ofereça uma abordagem interdisciplinar no manejo dessas infecções com o envolvimento de especialistas de diversas áreas, incluindo infectologistas e cirurgiões de coluna (8,31).

### **1.10.1 Tratamento antimicrobiano**

#### **1.10.1.1 Escolha do antimicrobiano**

Até o momento, não há dados suficientes que permitam definir o regime de tratamento antimicrobiano ideal nas espondilodiscites piogênicas. A ausência de ensaios clínicos randomizados e a dificuldade de comparação entre os estudos são as principais razões dessa indefinição (1,78).

Em linhas gerais, o tratamento antimicrobiano deve ser iniciado apenas após resultado das culturas, pois envolve um curso de terapia prolongada e é seguro, na maioria das situações, aguardar o resultado dos exames microbiológicos (8,30).

Nesse sentido, Sertic *et al.* (21) reforçam que a terapia antimicrobiana dirigida ao patógeno específico permite uma redução nos custos do tratamento, nas taxas de eventos adversos como as infecções pelo *Clostridium difficile*, na recorrência infecciosa e na emergência de organismos multirresistentes.

Tradicionalmente, a terapia antimicrobiana direcionada envolve um curso de tratamento endovenoso em regime hospitalar seguido de sua manutenção ambulatorial oral, embora, nos últimos anos, observa-se uma tendência de administração parenteral em esquema de hospital-dia e de uma conversão precoce para via oral como resultado da pressão por leitos hospitalares e desejo do paciente (1).

No entanto, em condições ameaçadoras à vida (instabilidade hemodinâmica, sepse e na presença de sintomas neurológicos graves e

progressivos), o tratamento empírico deve ser iniciado precocemente sempre após coleta das hemoculturas (8,18,19).

O esquema empírico deve incluir antibióticos que atuam contra estafilococos (incluindo ORSA), estreptococos e bacilos Gram-negativos, sendo dispensada a cobertura inicial contra anaeróbios, fungos, brucelose ou micobactérias (8,18,19,29).

As opções sugeridas por diretrizes para cobertura empírica incluem a combinação da vancomicina com cefalosporinas de terceira ou quarta geração ou, nos casos de alergia ou intolerância, a associação entre a daptomicina e quinolonas (8,13).

Há referências ainda de eficácia no uso empírico de altas doses de quinolonas (levofloxacina 500 mg a cada doze horas) com rifampicina (600 mg ao dia) em localidades com baixa resistência às quinolonas, agregando o espectro amplo dessa associação, a ação intracelular, a excelente biodisponibilidade no sítio ósseo e a facilidade de continuação do tratamento por via oral (1,38,78).

Ressalta-se que o papel da terapia combinada com a rifampicina para o tratamento das infecções por *Staphylococcus aureus* ainda não é bem claro e precisa de mais estudos para chegar a uma conclusão definitiva, embora há uma tendência de uso nas infecções associadas a implantes por agir no biofilme (4,7,38,62).

Cabe salientar que a escolha da terapia empírica depende do quadro clínico do paciente, suas características individuais e dados epidemiológicos e microbiológicos locais (8).

Uma vez definido o resultado da cultura com o antibiograma, deve-se priorizar o uso do antibiótico sensível de maior capacidade de penetração óssea, melhor posologia e com perfil de toxicidade mais favorável (24,46).

Em uma revisão recente sobre o tema, Thabit *et al.* (79) concluem que a maioria dos antimicrobianos atinge bem o sítio ósseo, incluindo amoxicilina, cefalosporinas (todas as quatro gerações), carbapenêmicos (sem dados sobre imipenem), vancomicina, linezolida, daptomicina, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima e rifampicina.

No entanto, os autores ressaltam que esses dados se baseiam em estudos pequenos com metodologias diferentes, variações posológicas e que certas condições podem influenciar a difusão óssea do fármaco (79). Reconhece-se, por exemplo, que, em situações de isquemia, alguns antibióticos, como a vancomicina, têm a sua penetração prejudicada (79).

A capacidade de difusão óssea deve ser confrontada com a biodisponibilidade oral do fármaco (8). Os antibióticos com boa biodisponibilidade oral incluem as fluorquinolonas, linezolida, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima e metronidazol (7,8,29). A utilização desses medicamentos permite uma conversão mais precoce da via endovenosa para oral sem comprometer a eficácia do tratamento. (8).

Além disso, diante do número crescente de infecções por germes multirresistentes, novos antibióticos vêm sendo utilizados e se mostrando eficazes no tratamento das espondilodiscites piogênicas, incluindo a linezolida, a daptomicina e a tigeciclina, todos ativos contra bactérias Gram-positivas, incluindo ORSA (1).

Os principais esquemas de tratamento parenteral e oral recomendados na literatura estão expostos, respectivamente, nas Tabelas 08 e 09.

**Tabela 08.** Antibioticoterapia recomendada para tratamento endovenoso das espondilodiscites piogênicas de acordo com a modalidade adotada (empírica ou direcionada) e agente etiológico. \*

<b>Tratamento empírico</b>			
<b>Agentes</b>	<b>Esquema sugerido</b>	<b>Observações</b>	
Gram-positivo e Gram-negativo.	Vancomicina + cefalosporina de 3 <sup>a</sup> ou 4 <sup>a</sup> geração.	Considerar a microbiota hospitalar nas infecções pós-operatórias.	
<b>Tratamento direcionado</b>			
<b>Microorganismo</b>	<b>Esquema de escolha</b>	<b>Esquemas Alternativos</b>	<b>Observações</b>
<i>Staphylococcus</i> spp., sensível à oxacilina.	Oxacilina 2 g EV a cada 4 – 6 horas ou Ceftriaxona 2 g EV uma vez ao dia ou Cefazolina 1 - 2 g EV a cada 8 horas.	Vancomicina 15 – 20 mg/Kg EV a cada 12 horas ou Daptomicina 6 – 8 mg/Kg EV uma vez ao dia ou Linezolida 600 mg VO ou EV a cada 12 horas ou Levofloxacina 500 – 750 mg VO ou EV uma vez ao dia com rifampicina 600 mg VO ao dia ou Clindamicina 600 – 900 mg EV a cada 8 horas.	Vancomicina deve ser empregado em pacientes com alergia documentada aos β-lactâmicos. Considerar no emprego da vancomicina dose de ataque (25 – 30 mg/Kg) nos pacientes graves e a monitorização dos níveis séricos com o objetivo de atingir no vale entre 15 – 20 mg/l.
<i>Staphylococcus</i> spp., resistente à oxacilina.	Vancomicina 15 – 20 mg/Kg EV a cada 12 horas ou Teicoplanina 12 mg/Kg EV uma vez ao dia após dose de ataque.	Daptomicina 6 – 8 mg/Kg EV uma vez ao dia ou Linezolida 600 mg VO ou EV a cada 12 horas ou Levofloxacina 500 – 750 mg VO ou EV uma vez ao dia com rifampicina 600 mg VO uma vez ao dia.	Considerar no uso da vancomicina dose de ataque (25 – 30 mg/Kg) nos pacientes graves e a monitorização dos níveis séricos com o objetivo de atingir no vale entre 15 – 20 mg/l.

**Tabela 08.** Antibioticoterapia recomendada para tratamento endovenoso das espondilodiscites piogênicas de acordo com a modalidade adotada (empírica ou direcionada) e agente etiológico (*continuação*). \*

<b>Tratamento direcionado</b>			
<b>Microorganismo</b>	<b>Esquema de escolha</b>	<b>Esquemas Alternativos</b>	<b>Observações</b>
<i>Enterococcus</i> spp. sensível às penicilinas.	Penicilina G cristalina 20 – 24 milhões de unidades EV ao dia continuamente ou dividida a cada 4 horas ou Ampicilina 2 g EV a cada 4 horas.	Vancomicina 15 – 20 mg/Kg EV a cada 12 horas ou Daptomicina 6 – 8 mg/Kg EV uma vez ao dia ou Linezolid 600 mg VO ou EV a cada 12 horas.	Considerar terapia combinada com aminoglicosídeos por 4 – 6 semanas em pacientes com endocardite infecciosa ou nas infecções associadas de corrente sanguínea. Vancomicina deve ser empregada em pacientes com alergia documentada aos $\beta$ -lactâmicos. Considerar no uso da vancomicina dose de ataque (25 – 30 mg/Kg) nos pacientes graves e a monitorização dos níveis séricos com o objetivo de atingir no vale entre 15 – 20 mg/l.
<i>Enterococcus</i> spp. resistente às penicilinas.	Vancomicina 15 – 20 mg/Kg EV a cada 12 horas	Daptomicina 6 – 8 mg/Kg EV uma vez ao dia ou Linezolid 600 mg VO ou EV a cada 12 horas.	Vancomicina deve ser empregada em pacientes com alergia documentada aos $\beta$ -lactâmicos.
<i>Streptococcus</i> spp.	Penicilina G 20 – 24 milhões de unidades EV ao dia continuamente ou dividida a cada 4 horas ou Ceftriaxona 2 g EV uma vez ao dia.	Vancomicina 15 – 20 mg/Kg EV a cada 12 horas.	Vancomicina deve ser empregada em pacientes com alergia documentada aos $\beta$ -lactâmicos.

**Tabela 08.** Antibioticoterapia recomendada para tratamento endovenoso das espondilodiscites piogênicas de acordo com a modalidade adotada (empírica ou direcionada) e agente etiológico (*continuação*). \*

Tratamento direcionado			
Microorganismo	Esquema de escolha	Esquemas Alternativos	Observações
Enterobacteriaceae.	Ceftriaxona 2 g EV uma vez ao dia ou Cefepima 2 g EV a cada 12 horas ou Ertapenem 1 g EV uma vez ao dia.	Ciprofloxacina 400 mg EV a cada 8 - 12 horas ou 500 – 750 mg VO a cada 12 horas.	-----
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Cefepima 2 g EV a cada 8 – 12 horas ou Piperacilina-tazobactam 4,5 g EV a cada 6 – 8 horas ou Meropenem 1 g EV a cada 8 horas ou Imipenem 500 mg EV a cada 6 horas.	Ciprofloxacina 400 mg EV a cada 8 horas ou 750 mg VO a cada 12 horas ou Ceftazidima 2 g EV a cada 8 horas.	Terapia combinada pode ser considerada nas infecções mais graves ( $\beta$ -lactâmico e ciprofloxacina ou $\beta$ -lactâmico e aminoglicosídeos).
<i>Cutibacterium acnes</i> .	Penicilina G 20 milhões de unidades EV ao dia continuamente ou dividida a cada 4 horas ou Ceftriaxona 2 g EV uma vez ao dia.	Clindamicina 600 – 900 mg EV a cada 8 horas ou Vancomicina 15 – 20 mg/Kg EV a cada 12 horas.	Vancomicina deve ser empregada em pacientes com alergia documentada aos $\beta$ -lactâmicos.
<i>Salmonella</i> spp.	Ciprofloxacina 400 mg EV a cada 8 - 12 horas ou 500 – 750 mg VO a cada 12 horas.	Ceftriaxona 2 g EV uma vez ao dia se resistência ao ácido nalidíxico.	-----

\* Dose de adulto com função renal normal. EV = endovenoso; VO = via oral; g = grama; mg = miligrama; Kg = quilos; L = litro. Fontes (1, 7, 8, 29).

**Tabela 09.** Antibióticos orais com excelente biodisponibilidade e frequentemente empregados no tratamento das espondilodiscites piogênicas. \*

<b>Agentes orais</b>	<b>Comentários</b>
Metronidazol 500 mg VO a cada 6-8 horas.	Utilizado nas infecções de coluna por espécies de <i>Bacteroides</i> e outros anaeróbios sensíveis.
Moxifloxacina 400 mg VO uma vez ao dia.	Não é recomendado nas espondilodiscites estafilocócicas, porém pode ser empregado nas infecções por espécies de enterobactérias e de outros organismos Gram-negativos aeróbios susceptíveis.
Linezolid 600 mg VO a cada 12 horas.	Indicado nas infecções estafilocócicas por organismos resistentes à oxacilina, quando não é possível utilizar os antibióticos de primeira linha.
Levofloxacina 500 – 750 mg VO uma vez ao dia.	Pode ser utilizado nas infecções estafilocócicas em associação com a rifampicina e também naquelas causadas por espécies de enterobactérias e de outros organismos Gram-negativos aeróbios susceptíveis.
Ciprofloxacina 500 – 750 mg VO a cada 12 horas.	Recomendado nas infecções por espécies de enterobactérias e de outros organismos Gram-negativos aeróbios susceptíveis, incluindo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e espécies de <i>Salmonella</i> spp.
Clindamicina 300 – 450 mg VO a cada 6 horas.	Empregado como agente de segunda linha nas infecções estafilocócicas causadas por espécies sensíveis.
Sulfametoxazol-trimetoprima 800 / 160 mg – dois comprimidos a cada 12 horas.	Não é recomendado nas espondilodiscites estafilocócicas, porém pode ser empregado, como segunda linha, nas infecções por espécies de enterobactérias e de outros organismos Gram-negativos aeróbios susceptíveis.

\* Dose de adulto com função renal normal. VO = via oral; g = grama; mg = miligrama  
 Fonte (8).

### 1.10.1.2 Duração do tratamento

No tratamento da EP, historicamente costuma-se adotar um regime de tratamento antimicrobiano prolongado em decorrência da limitada difusão óssea dos antimicrobianos, da necessidade de várias semanas para o osso se revascularizar e do aumento da recorrência infecciosa nos estudos iniciais que adotaram esquemas de tratamento mais curtos (1,7,8,22).

Entretanto, recentemente, vêm se acumulando evidências favoráveis aos regimes mais curtos com dados mostrando que a maioria dos pacientes cura com seis semanas de antibioticoterapia (2,8).

Em 2015, Bernard *et al.* (2) publicaram um ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, de não inferioridade, comparando seis a doze semanas de tratamento antimicrobiano. O estudo foi conduzido em 71 centros franceses, entre novembro de 2006 e março de 2011 e envolveu 351 pacientes ( $\geq 18$  anos) com EP confirmada microbiologicamente, incluindo causas hematogênicas e pós-operatórias (2).

Os autores observaram que o regime de seis semanas foi não-inferior ao de doze semanas em relação ao desfecho primário, ou seja, à proporção de cura em um ano (90,9% nos dois grupos; IC a 95%: - 6,2% a 6,3%), sem diferença significativa na qualidade de vida, letalidade e outros eventos adversos (2).

Apesar da ausência de padronização da terapia, também não foi constatada diferença na proporção de falhas entre o regime endovenoso curto (< uma semana) e o prolongado (> uma semana) (13% *versus* 07%, respectivamente;  $p = 0,204$ ) (2).

Os pesquisadores concluíram que, na espondilodiscite piogênica, o tratamento antimicrobiano por doze semanas não apresenta vantagens clínicas sobre o de seis semanas e que a conversão precoce da terapia endovenosa para a oral parece ser segura (2).

É importante frisar que, nesse estudo, não foi possível definir com clareza se há algum subgrupo que se beneficie de um tratamento mais prolongado, porém foi observado que pacientes idosos ( $\geq 75$  anos) e



portadores de infecção por *Staphylococcus aureus* apresentaram maior risco de falha terapêutica (2).

Nessa linha, Park *et al.* (43) avaliaram 314 pacientes com espondilodiscite hematogênica e, após identificar os fatores associados à recorrência infecciosa (abscesso paravertebral e de psosas não drenados, insuficiência renal crônica em estágio avançado e infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina), concluíram que os pacientes com alto risco de recorrência foram beneficiados de um tratamento antimicrobiano prolongado ( $\geq$  oito semanas).

Interessante destacar nesse estudo que, mesmo nos pacientes de baixo risco, o tempo total de tratamento inferior a seis semanas foi associado a maior risco de recorrência, corroborando com evidências de outras pesquisas que sugerem um tempo mínimo de seis semanas de antibioticoterapia (2,43).

Em virtude desses dados, há pesquisadores que recomendam uma terapia mais prolongada (superior a oito semanas) em pacientes com alto risco de falha (infecções por ORSA e extensas), pesando sempre a possibilidade de eventos adversos associados ao uso prolongado de antibióticos (colonização por germes multirresistentes e colite pseudomembranosa) (8).

Entretanto, seguindo Bernard *et al.* (2), alguns especialistas advogam que as evidências científicas atuais permitem com segurança tratar as espondilodiscites hematogênicas não complicadas com seis semanas de tratamento antimicrobiano, sendo duas por via endovenosa e quatro por via oral (2,8,9).

Fato é que se deve também levar em consideração para a descontinuidade do tratamento antimicrobiano a resolução ou melhora significativa dos sintomas e das provas de atividade inflamatória (7,36).

Ressalta-se ainda que o momento ideal da conversão para terapia oral não é bem estabelecido e depende da funcionalidade do trato digestivo do paciente, da biodisponibilidade oral do antibiótico, dos parâmetros clínicos e laboratoriais e da ausência de grandes coleções não drenadas (8).

Por fim, vale a pena mencionar que, apesar de não existir dados seguros que permitam o tratamento oral exclusivo, a prática da terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial encontra-se em expansão, permitindo uma desospitalização precoce, redução de custos e segurança no tratamento de infecções ósseas (7).

### **1.10.2 Tratamento cirúrgico**

Os objetivos da cirurgia são remover o foco séptico através de um desbridamento agressivo com eventual drenagem de abscessos, coletar material para cultura e estabilizar a área afetada por meio de fixação com ou sem instrumentação, prevenindo ou melhorando o déficit neurológico e proporcionando uma rápida recuperação pós-operatória (1,17,19,35).

#### **1.10.2.1 Indicações**

As principais indicações cirúrgicas encontram-se especificadas no quadro 02 e são pautadas sobretudo em estudos de coorte que identificaram condições associadas a um alto risco de recorrência com o tratamento conservador. Entre essas indicações, destaca-se como uma emergência cirúrgica a compressão medular que apresenta um prognóstico pior se for realizada após 24 a 36 horas (7).

Cabe salientar que a existência de sinais e/ou sintomas neurológicos não indica obrigatoriamente a necessidade de abordagem cirúrgica uma vez que, dependendo da apresentação, é possível com tratamento conservador obter uma melhora neurológica (29).

Com relação ao melhor momento para realização do procedimento cirúrgico, exceto em situações de emergência, não há um consenso sobre esse ponto, embora especula-se que uma abordagem cirúrgica mais precoce seja capaz de prevenir a deterioração neurológica e o surgimento de complicações, conferindo melhor prognóstico (63,77).

**Quadro 02.** Principais indicações cirúrgicas na espondilodiscite piogênica.

- Falha de resposta ao tratamento conservador, caracterizada pela progressão ou recorrência da infecção, persistência da bacteremia e manutenção ou piora da dor a despeito de uma antibioticoterapia apropriada <sup>1, 7, 17, 31, 36</sup>;
- Sinais de instabilidade (colapso do corpo vertebral maior que 50% ou deformidade cifótica maior que 11-15 graus ou translação maior que cinco milímetros) <sup>7, 8, 17, 29</sup>;
- Abscessos epidurais e parespinhais, sobretudo  $\geq 2,5$  cm <sup>1, 29</sup>;
- Desenvolvimento de déficit neurológico ou sintomas de compressão medular <sup>1,7,8, 17, 29, 31, 36</sup>;
- Deformidade significativa ou em progressão <sup>7, 8, 17</sup>;
- Dor intratável <sup>1, 7, 8, 31</sup>;
- Sepses <sup>29</sup>;
- Outras: envolvimento panvertebral <sup>31</sup> e falha no sistema de fixação nas espondilodiscites pós-operatórias <sup>63</sup>.

Importante é que, na prática clínica, há situações, como expostas no quadro 02, em que há uma clareza sobre a realização da cirurgia, porém é possível que existam pacientes que não se enquadram nessas definições e que possam se beneficiar de um procedimento invasivo.

Com a finalidade de ajudar nesse processo decisório, Appalanaidu *et al.* (36) avaliaram retrospectivamente 65 casos e chegaram à elaboração de um escore preditor de indicação cirúrgica: *Brighton Spondylodiscitis Score*.

Através de uma análise de regressão logística, os autores encontraram como fatores associados ao aumento da necessidade de cirurgia: a presença de infecção à distância, comorbidades clínicas, estados de imunossupressão, achados radiológicos na RNM, topografia de lesão na coluna e presença de sintomas neurológicos (36).

Com relação às espondilodiscites pós-operatórias, em uma revisão narrativa, Wang *et al.* (80) classificaram-nas em dois grupos: sem e com implantes de fixação. Na primeira situação, os autores concluíram que a abordagem conservadora é segura e suficiente e que a indicação cirúrgica se dá mais na presença de complicações infecciosas ou na falha ao tratamento conservador.

Por outro lado, na presença de implantes de fixação interna, em que há a formação de biofilmes, nota-se uma tendência para a realização de cirurgia,

envolvendo o desbridamento radical, remoção do dispositivo de fixação e fusão do segmento espinhal infectado (80).

É reconhecido que a formação de biofilmes prejudica a resposta ao tratamento, sendo muitas vezes necessária a retirada desses materiais para debelar a infecção (64,80). No entanto, estudos sugerem que o tratamento antimicrobiano adequado e iniciado precocemente possa ser capaz de curar o paciente sem a necessidade de remoção do implante (64).

#### **1.10.2.2 Técnicas de abordagem**

Embora exista uma clareza maior de quando operar, não há um consenso na literatura sobre qual é a melhor técnica cirúrgica a ser empregada. Experiências exitosas com diferentes tipos de abordagens são descritas na literatura (8,31,63) .

Há controvérsias sobre a melhor via de acesso cirúrgico, abordagem em um ou dois tempos e o tipo ideal de reconstrução óssea, reflexo da variabilidade da apresentação clínica, extensão da infecção, reserva fisiológica dos pacientes e até mesmo da experiência da equipe cirúrgica (1,31)

Apesar das visões diferentes, há uma concordância de que um desbridamento meticuloso e radical dos tecidos infectados é fundamental para reestabelecer a vascularização da área afetada, facilitando a penetração dos antibióticos, reduzindo a pressão intradiscal e melhorando a cicatrização (1,3,19).

Classicamente, a abordagem anterior é considerada de escolha para o controle do foco infeccioso por permitir uma visualização direta da área infectada, proporcionando melhor desbridamento com possibilidade de colocação de enxerto ósseo ou de jaula (“cage”) para reconstrução da coluna vertebral (9,17,31,36,63).

Apesar de promover melhor acesso à região infectada, a abordagem anterior é reconhecida como uma intervenção mais agressiva e com potencial maior de complicações (1,9,17,31,36,63,77). Em algumas situações

(exemplo: osteoporose), mesmo com o uso de dispositivos de fixação, a via anterior pode não estabilizar adequadamente os segmentos vertebrais e gerar deformidade tardia (1,63,77).

Nesse sentido, o acesso posterior, através da fixação por parafusos pediculares e/ou ganchos sublaminares, possibilita maior estabilização e previne o surgimento de deformidades (1). Essa estabilidade, em alguns casos, pode ser suficiente para suprimir a infecção no corpo vertebral sem a necessidade da abordagem anterior e com a vantagem de ser um procedimento de menor porte (63). Essas características vêm tornando a via posterior a de preferência em muitos serviços de saúde (63).

É importante mencionar que as abordagens posteriores ocorrem sem entrar necessariamente em contato com o sítio anterior infectado, uma vez que os elementos posteriores raramente são acometidos pela infecção (63).

Nos casos mais complexos, costuma ser necessária a realização do procedimento combinado (via anterior e posterior) em um ou dois tempos, agregando o benefício das duas técnicas (31). Cabe destacar que, enquanto a realização em tempo único permite uma mobilização precoce e um tempo menor de internação hospitalar, a cirurgia em momentos distintos reduz a agressividade do procedimento, permite uma recuperação clínica e é mais indicada em pacientes com uma baixa reserva fisiológica ou necessidade de instrumentação ampla (1,63).

Mais recentemente, métodos minimamente invasivos (MISS), como a discectomia e drenagem percutânea endoscópica, vêm sendo publicados, proporcionando descompressão medular e estabilização com resultados satisfatórios e menor morbidade (7,9,19,31).

### **1.10.3 Avaliação da resposta ao tratamento**

A monitorização da resposta terapêutica não deve ser pautada exclusivamente em um único parâmetro, quer seja clínico, laboratorial ou radiológico (8). A persistência da dor, de déficit neurológico ou de achados radiológicos, quando isolados, não permitem caracterizar com segurança a falha terapêutica (8).

Cabe salientar que na literatura ainda não há uma definição consensual do conceito de falha terapêutica, embora é reconhecido que a confirmação microbiológica da persistência da infecção é a medida mais fidedigna de uma ausência de resposta ao tratamento instituído (8).

Em uma fase precoce, a avaliação deve ser baseada sobretudo em dados clínicos e laboratoriais, sendo esperada, nas evoluções satisfatórias, uma melhora dos sinais e sintomas com queda nos valores da proteína C reativa e/ou da velocidade de hemossedimentação (20).

Os achados clínicos associados a falha terapêutica incluem a persistência ou recorrência da dorsalgia, novos episódios de bacteremia, surgimento de déficits neurológicos e formação de fístulas cutâneas (8). Ressalta-se, entretanto, que muitos pacientes que curam persistem com dor por sequelas mecânicas advindas da destruição óssea (8).

Quanto ao papel das provas de atividade inflamatória, sabe-se que uma ausência de queda significativa dos seus valores no primeiro mês de tratamento está associada a uma maior probabilidade de falha terapêutica (20,63). É esperada, em uma boa evolução, uma redução da VHS em 25% do valor inicial após um mês de antibioticoterapia ou que se obtenha, ao término do tratamento, níveis inferiores a 25 mm na 1ª hora ou menores que 50% do valor inicial (4,25).

É importante destacar que, por apresentar uma redução mais precoce, a PCR é reconhecida como o melhor marcador inflamatório de avaliação da resposta ao tratamento, sendo considerada adequada uma redução semanal de 50% em seus valores (6,8,20,63).

Nessa fase inicial, é reconhecido que os exames de imagem desempenham um papel limitado e sua repetição deve ser reservada a pacientes que não apresentam melhora clínica e/ou laboratorial com o objetivo de investigar complicações infecciosas (8,20).

Ferreira *et al.* (6) destacam que a realização precoce da RNM pode trazer resultados conflitantes. A persistência ou aumento da captação do contraste em pacientes com boa evolução não representa necessariamente falha ao tratamento, uma vez que as alterações de sinais podem persistir por um tempo prolongado (6,33,40).

Apesar disso, em uma fase mais tardia, a RNM pode ser empregada para avaliar a resposta ao tratamento instituído (44). Sabe-se que, com a resolução do processo infeccioso, há uma modificação das características histológicas do tecido com diminuição do edema inflamatório e surgimento de áreas de fibrose, percebido no exame com a normalização da intensidade do sinal em T1 e diminuição do sinal em T2 (40,41,74). A persistência da destruição óssea sugere, entretanto, diagnóstico e tratamento inapropriados (40).

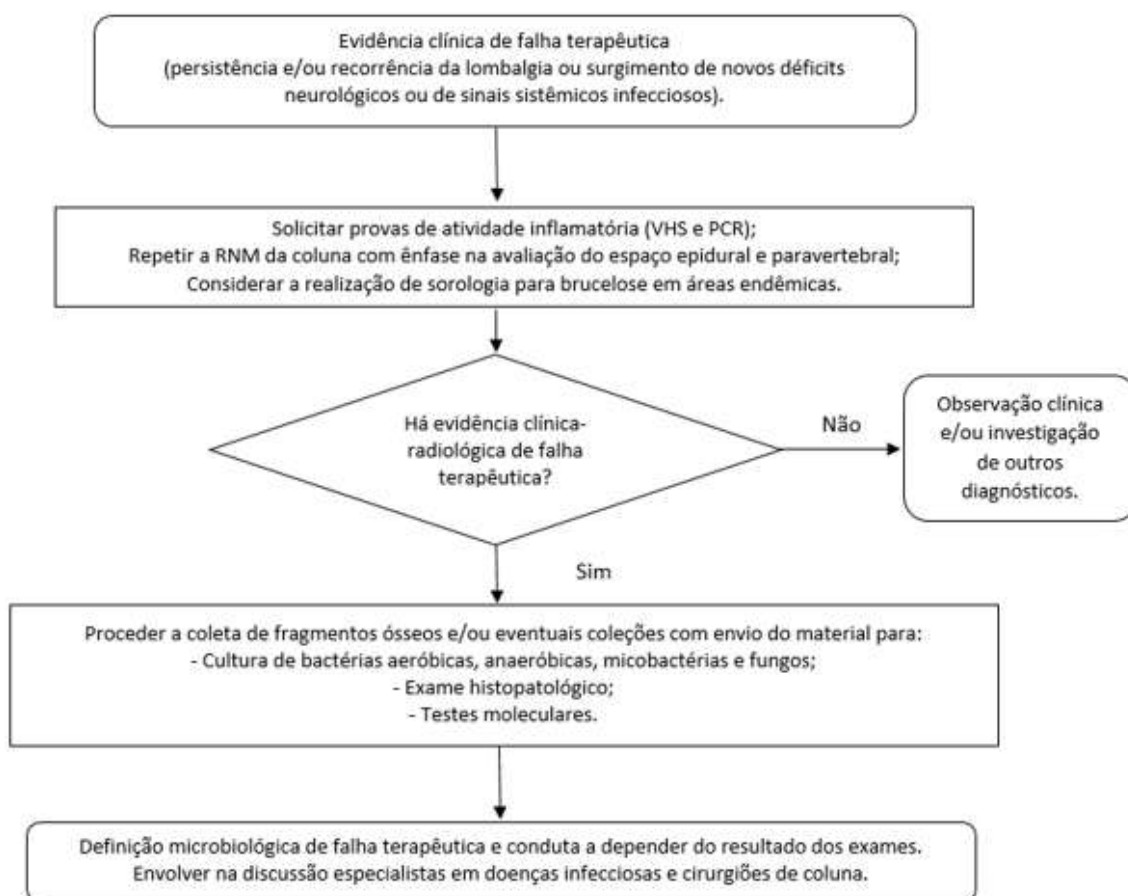
Sabendo das limitações da RNM, estudos com a F-18-FDG PET/CT vêm sendo desenvolvidos com resultados promissores por sua capacidade de quantificar as alterações inflamatórias e diferenciar sinais residuais dos ativos de infecção (1).

A variação do SUV (*standard uptake value* – medida da atividade metabólica) máximo basal com o obtido após quatro semanas de tratamento e as modificações no padrão de captação parecem predizer a resposta ao tratamento, embora haja a necessidade de se construir mais evidências (1,33).

Fato é que diante de uma suspeita de falha terapêutica, diretrizes indicam a aferição da VHS e PCR e que seja também realizada uma RNM de coluna com ênfase na avaliação das partes moles epidural e paravertebral (8). Diante de sinais clínico-radiológicos de falha terapêutica, deve-se proceder a coleta de tecidos para análise microbiológica por via percutânea ou aberta (8). Salienta-se a importância da avaliação de um médico infectologista e do

cirurgião especialista em coluna para definir a melhor abordagem para o caso (8).

Por fim, recomenda-se que o período total de acompanhamento não seja inferior a 12 meses pela maior possibilidade de recidiva no primeiro ano de conclusão do tratamento (20). Uma sugestão de fluxograma de avaliação de casos suspeitos de falha terapêutica encontra-se especificado na Figura 08.



**Figura 08.** Fluxograma de investigação diante da suspeita clínica de falha terapêutica na espondilodiscite piogênica. VHS = velocidade de hemossedimentação. PCR = proteína C reativa. RNM = ressonância nuclear magnética  
Fonte (8).



## 1.11 Prognóstico

Em virtude do alto risco de seqüela neurológica, incapacidade funcional e possibilidade de óbito, a EP é considerada uma doença grave, que requer alta suspeição para um pronto diagnóstico e tratamento imediato (24,30).

Em linhas gerais, o prognóstico depende das comorbidades, da extensão da infecção e da existência de manifestações neurológicas na admissão, reforçando a importância do diagnóstico precoce na redução de sua morbimortalidade (1,18,20,22,30,42,58,62).

Cabe salientar que a heterogeneidade de apresentação clínica e a falta de uniformidade nos critérios de cura e recorrência infecciosa dificultam a análise de dados prognósticos, embora seja reconhecido que as espondilodiscites pós-operatórias e em crianças apresentam uma evolução mais favorável (9,22).

Quanto à taxa de falha terapêutica reportada na literatura, embora exista uma ampla variação, estudos contemporâneos, empregando definições microbiológicas, demonstram uma oscilação entre zero e 11% dos casos (8).

Fatores associados à falha terapêutica incluem idade  $\geq 75$  anos, infecção por *Staphylococcus aureus* ou germes multirresistentes, abscessos epidurais (sobretudo se grandes e não drenados), recorrência da infecção de corrente sanguínea, fístulas cutâneas, usuários de drogas intravenosas, osteomielite em sítio adicional e *diabetes mellitus* (2,8,31,81).

Dos sobreviventes, a recorrência infecciosa é observada entre zero e 32%, sendo mais comum no primeiro ano de tratamento (3,7,9,19,29,35). Bacteremia recorrente, fístulas cutâneas, infecções por germes multirresistentes (ORSA), tempo total de tratamento inferior a quatro semanas, uso de corticosteroides, endocardite, artrite reumatoide, insuficiência renal crônica, destruição vertebral importante e abscessos (epidurais, de psoas ou paravertebrais) são fatores associados a essa recorrência (1,3,7,36,38,43,82,83).

Como exemplo, em uma coorte histórica, Park *et al.* (43) constataram a recorrência infecciosa em 9,9% da população com mediana de 41 dias após

término do tratamento. Os autores identificaram que pacientes com abscesso de psoas e paravertebral não drenados (ORa: 4,09; IC a 95% 1,82 – 9,19; p=0,01), infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORa: 2,61; IC a 95% 1,16 – 5,87; p=0,02) e portadores de insuficiência renal crônica em estágio terminal (ORa: 6,58; IC a 95% 1,63 – 26,54; p=0,008) apresentaram risco maior de recorrência infecciosa (43).

Com relação à letalidade, as taxas encontradas na literatura variam de zero a 29% e se relacionam principalmente ao desenvolvimento precoce de sepse e às comorbidades dos pacientes (1,7,8,14,16,21,27).

No estudo de Issa *et al.* (14), o coeficiente de letalidade foi de 2,1% com os seguintes fatores associados a esse desfecho: idade avançada ( $\geq 80$  anos: OR: 4,70; IC a 95% 3,63 – 6,09; p < 0,01), sexo masculino (sexo feminino: OR: 0,84; IC a 95% 0,72 – 0,97; p < 0,01), múltiplas comorbidades ( $\geq$  quatro pontos no escore Deyo: OR: 4,29; IC a 95% 3,33 – 5,54; p < 0,01) e admissão em hospitais urbanos de ensino (OR: 1,68; IC a 95% 1,18 – 2,39; p < 0,01).

Quando ajustado para idade, sexo e raça, a análise de regressão multivariada mostrou maior letalidade em pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva (OR: 2,45; IC a 95% 2,27 – 2,64; p < 0,01), doença cerebrovascular (OR: 1,92; IC a 95% 1,73 – 2,13; p < 0,01), doença hepática (OR: 2,33; IC a 95% 1,93 – 2,80; p < 0,01), hepatite C (OR: 2,36; IC a 95% 2,12 – 2,62; p < 0,01) e doença renal (OR: 1,88; IC a 95% 1,73 – 2,04; p < 0,01) (14).

Além do óbito, outro desfecho importante é a existência de sintomas residuais, visualizados em um terço dos pacientes (23,66). Segundo Barbari *et al.* (8), a funcionalidade e a existência de dor residual ou de sequelas neurológicas refletem mais a extensão da doença e as reservas funcionais do que a eficácia do tratamento antimicrobiano.

Nessa linha, um estudo francês do tipo caso-controle encontrou que a existência de abscesso epidural (ORa: 8,9; IC a 95% 3,8 – 21; p=0,001), envolvimento cervical (ORa: 8,2; IC a 95% 2,8 – 24; p=0,001) ou torácico (ORa: 14,8; IC a 95% 5,6 – 39; p=0,001), espondilodiscite por *Staphylococcus aureus* (ORa: 2,5; IC a 95% 1,1 – 5,3; p=0,02) e PCR > 150 mg/L (ORa: 4,1;

IC a 95% 1,9 – 9; p=0,001) foram associados a repercussões neurológicas graves (58).

Koslow *et al.* (37) também encontraram um aumento significativo de eventos neurológicos adversos na coinfeção com endocardite infecciosa (59% vs 22%, p= 0,006), enquanto que Park *et al.* (50) identificaram um incremento de sequelas neurológicas na presença de abscessos paravertebrais e idade avançada ( $\geq$  65 anos).

Cabe salientar que a infecção pelo HIV parece não influenciar a taxa de recorrência e de complicações infecciosas e que usuários de drogas intravenosas possuem um tempo de internação mais prolongado e maior risco de falha terapêutica associada a dispositivos de fixação interna (9).

Ademais, apesar do isolamento do agente etiológico ser fundamental no manejo da infecção e de se reportarem taxas mais elevadas de complicações nas infecções por *Staphylococcus aureus* ou por germes multirresistentes, ainda não está claro se a ausência de crescimento bacteriano nas culturas influencia negativamente os desfechos e nem se o prognóstico da doença é modificado pelo tipo de bactéria identificada (1,50) .

### **1.12 Lacunas de pesquisa**

Apesar de ser uma doença cada vez mais presente na prática clínica e do extenso número de publicações, foi possível constatar a ausência de pesquisas de maior qualidade que permitam esclarecer com maior exatidão vários aspectos da infecção.

Não há ainda uma clareza sobre os principais aspectos sociodemográficos e fatores de risco associados à infecção, a melhor estratégia a ser adotada no caso de primeira biópsia não diagnóstica, a influência do uso prévio de antibióticos no resultado das culturas, o papel dos marcadores inflamatórios, dos testes moleculares e da F-18-FDG PET/CT.

Soma-se a existência de evidências limitadas sobre o manejo terapêutico ideal, seguimento clínico desses pacientes e fatores associados à recorrência ou falha terapêutica. No cenário nacional, a escassez de dados é ainda mais pronunciada.

## 2 JUSTIFICATIVA

A EP é uma doença de diagnóstico e tratamento desafiadores que apresenta alta morbidade e potencial de sequelas graves (5,13,14,77).

Apesar da sua crescente incidência, observa-se uma escassez de estudos nacionais que avaliem os diversos aspectos da doença e forneçam dados terapêuticos. A maioria das pesquisas brasileiras é do tipo série de casos com um número limitado de pacientes e informações apenas descritivas. O período de seguimento costuma ser pequeno e não há uma análise prognóstica.

Nas publicações internacionais, nota-se ainda uma lacuna importante de informações sobre a história natural da doença, os desfechos clínicos a longo prazo e a influência de fatores individuais nessa evolução (62).

Agrava-se também o fato de que muitos aspectos da abordagem diagnóstica e terapêutica permanecem controversos com recomendações de diretrizes de sociedades médicas baseadas principalmente em estudos observacionais e, em geral, com qualidade de evidência baixa (8,13,22).

Conhecer as características epidemiológicas locais e os principais achados da doença é uma necessidade urgente para que se possa estabelecer o manejo mais adequado dessa condição (16).

Diante do exposto acima, ressaltando a importância crescente do tema e a carência de estudos locais, o presente trabalho propõe analisar os aspectos clínico-epidemiológicos e os desfechos associados ao tratamento da EP em uma coorte de pacientes atendidos entre 1999 e 2018 em um centro quaternário de referência para tratamento das doenças do aparelho locomotor e do neurodesenvolvimento em Brasília/Distrito Federal.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Identificar os casos de EP atendidos na unidade centro de Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação no período de 1999 a 2018 e avaliar os seus aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e a resposta ao tratamento instituído.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- i. Comparar as características sociodemográficas, fatores de risco, aspectos clínicos, microbiológicos, laboratoriais, radiológicos e terapêuticos entre EP hematogênica e por inoculação direta;
- ii. Analisar as diferenças evolutivas no comportamento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) após o início do tratamento;
- iii. Estudar a influência dos seguintes fatores no rendimento da cultura de fragmento ósseo: uso prévio de antibiótico, técnica de biópsia adotada e número de amostras coletadas;
- iv. Caracterizar fatores clínicos associados à ocorrência de EP por bactérias multirresistentes;
- v. Analisar a associação entre fatores clínicos, epidemiológicos, microbiológicos e terapêuticos com os seguintes desfechos clínicos: recorrência infecciosa e falha terapêutica.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudos**

Foram realizados dois estudos:

- i) Estudo analítico e transversal com a finalidade de (a) comparar as diferenças nas características basais entre EP hematogênica e por inoculação direta, (b) avaliar a influência do uso prévio de antibiótico, técnica de biópsia empregada e número de amostras coletadas no rendimento das culturas e (c) caracterizar fatores clínicos associados à EP por bactérias multirresistentes;
- ii) Estudo analítico e longitudinal, do tipo coorte histórica, para (a) analisar diferenças no comportamento da VHS e da PCR após o início do tratamento antimicrobiano e (b) avaliar a influência dos fatores clínicos, epidemiológicos, microbiológicos, diagnósticos e terapêuticos na falha terapêutica e na recorrência da infecção.

### **4.2 Local de estudo**

O estudo foi desenvolvido com pacientes atendidos na unidade centro de Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, instituição pública de atenção quaternária especializada em neuroreabilitação e tratamento das doenças do neurodesenvolvimento e do aparelho locomotor.

Dentro das unidades da Rede Sarah, a de Brasília, além dos programas de reabilitação adulto e infantil, oferece também atendimento e cirurgias de alta complexidade na área de neurocirurgia, ortopedia, urologia, cirurgia torácica e cirurgia plástica. Destaca-se ainda pelo atendimento a pacientes com neoplasias ósseas e do sistema nervoso central. Composta por 240 leitos, em 2019, foram realizadas 208.514 consultas médicas, 8.931 internações e 9.102 procedimentos cirúrgicos.

### **4.3 Fonte de dados**

Os dados foram obtidos a partir da análise dos prontuários eletrônicos dos pacientes que assim compuseram a população do estudo. Neles, estavam

contidas informações referentes a consultas e exames complementares realizados durante a internação inicial e seguimento ambulatorial. Importante destacar que desde 1997 o registro dos atendimentos e dos exames na instituição é feito exclusivamente em sistema eletrônico.

A obtenção dos registros dos prontuários foi realizada pelos estatísticos do Controle Nacional de Qualidade da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação que buscaram no sistema de informação hospitalar o registro do prontuário dos pacientes atendidos de janeiro de 1999 a dezembro de 2018 com os códigos internacionais de doença (CID-10) relacionados a todos os tipos de processos infecciosos da coluna vertebral (M46.2 / M 46.3 / M 46.4 / M 46.5 / M 49.0 / M 49.1 / M 49.2 / M 49.3).

Em seguida, os prontuários foram analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo para compor a população do estudo e as fontes de dados para pesquisa.

#### **4.4 População de estudo**

Pacientes admitidos na Unidade Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação entre o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2018 com episódio inicial de espondilodiscite piogênica.

#### **4.5 Critérios de inclusão e exclusão**

##### **4.5.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes atendidos na referida instituição de saúde, independente da faixa etária, com episódio inicial de EP diagnosticada a partir dos critérios abaixo (13):

- Critérios Clínicos-Laboratoriais – dois ou mais dos seguintes itens: relato de dores nas costas, dor à palpação da coluna vertebral, temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , provas de atividade inflamatória acima do valor de referência laboratorial (proteína C reativa  $> 0,5$  mg/dl ou velocidade de hemossedimentação  $> 15$  mm na 1<sup>a</sup> hora ou procalcitonina  $> 0,5$  ng/ml),

novos sintomas neurológicos (fraqueza ou alterações de sensibilidade nos membros ou incontinência / retenção urinária ou fecal) **E**;

- Critérios Radiológicos – presença de lesões destrutivas em duas ou mais vértebras adjacentes e no disco intervertebral na ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada sugerindo espondilodiscite infecciosa conforme avaliação do especialista (médico radiologista) **E**
- Critério terapêutico – instituição de tratamento antibiótico pelo médico assistente.

#### **4.5.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com:

- Quadro infeccioso já tratado em outro serviço e, portanto, admitidos com a proposta de complementação do tratamento ou reabilitação **OU**;
- Período de acompanhamento inferior a 12 meses na instituição após o término do tratamento inicial, exceto os que evoluíram a óbito na internação ou no seguimento ambulatorial de um ano **OU**;
- Confirmação de diagnóstico alternativo responsável pelas alterações clínicas, laboratoriais e radiológicas apresentadas (exemplo: mieloma múltiplo) **OU**;
- Espondilodiscite infecciosa por outras etiologias – tuberculosa, brucelar, fúngica ou parasitária **OU**;
- Ausência de informações sobre o tratamento inicial ou tempo total de antibioticoterapia ou sobre os exames de controle de cura **OU**;
- Pacientes que no acompanhamento abandonaram ou fizeram uso irregular dos antibióticos.

#### **4.6 Variáveis pesquisadas**

##### **4.6.1 Características sociodemográficas**

- Sexo (masculino ou feminino), idade em anos na admissão e escolaridade (analfabeto, alfabetizado, ensino fundamental, médio e superior).



#### 4.6.2 Sinais e sintomas

- Referem-se às alterações clínicas presentes na admissão relacionadas à EP e referidas pelo paciente ou constatadas no exame físico.
- Foram pesquisadas a existência de febre, dorsalgia, perda de peso, sudorese noturna, sinais e sintomas neurológicos, limitação da movimentação da coluna, existência de deformidades e o tempo de evolução (definido como o período decorrido entre o início dos sintomas o diagnóstico).

#### 4.6.3 Comorbidades clínicas

- Hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, osteoartrose de coluna, neoplasias malignas, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca crônica, doença hepática crônica, obesidade, baixo peso e doenças reumatológicas.
- Foram consideradas as comorbidades relatadas no prontuário na consulta admissional ou durante o período em que esteve internado. Foram ainda incluídas aquelas não relatadas, porém definidas por exames complementares realizados na época seguindo diretrizes nacionais e/ou internacionais de diagnóstico específico de cada doença.

#### 4.6.4 Fatores de risco

- Incluiu a análise de fatores consagrados na literatura como de risco para a infecção. Além das comorbidades acima mencionadas, foram pesquisadas a existência de coinfeções, uso de drogas imunossupressoras, procedimentos invasivos ou trauma na coluna e história de internação nos últimos três anos.
- Considerou-se uso de drogas imunossupressoras quando empregadas nos últimos três meses um dos seguintes medicamentos antes da admissão: prednisona  $\geq 0,5$  mg/Kg/dia por mais de 14 dias (ou equivalentes), ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, azatioprina,

micofenolato, leflunomida, metotrexato, ciclofosfamida, anticorpos monoclonais e quimioterápicos (13).

- Estabeleceu-se EP por inoculação direta quando associada a algum procedimento invasivo ou trauma na coluna antes das manifestações clínicas, por contiguidade quando decorrente de um foco infeccioso adjacente e por via hematogênica na ausência desses fatores ou de focos infecciosos contíguos.

#### **4.6.5 Hábitos de vida**

- Foram pesquisados o uso de álcool, fumo ou drogas ilícitas e considerados presentes quando houve o relato de consumo na admissão ou na época do início dos sintomas por qualquer profissional da área de saúde, independente da intensidade e frequência.

#### **4.6.6 Exames laboratoriais**

- Resultado dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e procalcitonina.

#### **4.6.7 Exames de imagem**

- Determinação do nível topográfico, do número de vértebras acometidas por alterações características da doença e da existência de complicações locais (abscesso ou flegmão epidural, paravertebral, subdural ou de psoas, aracnoidite e compressão medular ou de cauda equina) na tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética.

#### **4.6.8 Perfil microbiológico**

- Definição da bactéria responsável pela espondilodiscite piogênica.
- Foi considerada para determinação desse microorganismo a sua identificação nos seguintes exames: hemoculturas ou cultura do fragmento ósseo ou do disco intervertebral.

- A etiologia polimicrobiana foi determinada quando houve o crescimento de mais de um microorganismo nas culturas definidoras sem outra explicação alternativa (exemplo: bacteremia secundária à infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central).
- Germes de pele, tais como *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa, *Cutibacterium acnes* (antigo *Propionibacterium acnes*), *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. ou *Micrococcus* spp., foram excluídos pelo potencial de contaminação, exceto se crescimento em mais de um par de hemoculturas ou em dois ou mais fragmentos da coluna.

#### **4.6.9 Modo de obtenção dos espécimes da coluna**

- As seguintes variáveis foram analisadas: técnica empregada na coleta (biópsia percutânea guiada por tomografia ou biópsia aberta), número de fragmentos obtidos em cada procedimento e a positividade do método pela cultura.

#### **4.6.10 Tratamento**

- Modalidade de tratamento (conservador ou cirúrgico).
- Esquema antimicrobiano: tempo de uso endovenoso e oral, tempo total de tratamento, uso empírico ou direcionado com o resultado das culturas.

#### **4.6.11 Desfechos clínicos**

- Relacionados à internação inicial: óbito intra-hospitalar e duração da internação em dias.
- Relacionados ao acompanhamento: recorrência da infecção em um ano de acompanhamento ambulatorial e falha terapêutica um ano após a conclusão do tratamento inicial.

#### 4.6.11.1 Critérios de recorrência

- Ressurgimento dos sinais e sintomas (febre ou dorsalgia ou novos sinais ou sintomas neurológicos ou leucocitose ou elevação das provas de atividade inflamatória – proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação ou procalcitonina) entre o término do tratamento inicial até 12 meses de seguimento clínico com a necessidade de um novo período de tratamento antimicrobiano ou tratamento cirúrgico não planejado (3).

#### 4.6.11.2 Critérios para falha terapêutica

- A falha terapêutica foi definida como a falta de resolução total dos sinais e sintomas relacionados à espondilodiscite infecciosa na primeira avaliação médica após 12 meses do término do tratamento e a manutenção de níveis de proteína C reativa > 0,5 mg/dl nessa consulta (2). A persistência dos sinais e sintomas sem elevação da proteína C reativa foi definida como sequela (sintomas residuais).

### 4.7 Análise estatística

Após o estudo dos prontuários eletrônicos, os dados obtidos foram compilados no aplicativo Excel (Microsoft Corporation, versão original 2013) e em seguida transportados para o “software” estatístico SAS 9.4 (SAS Institute, North Carolina).

Foi inicialmente realizada uma análise exploratória dos dados para obter as características da população estudada e a prevalência das variáveis. Em seguida, através de uma análise univariada, foram identificadas todas as variáveis independentes com associação a cada desfecho clínico isolado (presença de recorrência e falha terapêutica) em nível de significância inferior a 20% ( $p < 0,20$ ). Em seguida, essas variáveis significantes foram submetidas a uma análise multivariada (método *stepwise* do tipo *backward*) através de uma regressão de Poisson com variância robusta ou de uma regressão de Cox com a finalidade de identificar fatores de risco independentes para cada

desfecho. Nesse tipo de análise, em cada etapa do modelo, foi retirada a variável menos significativa até que no final foram identificados os melhores preditores. Foi empregada a regressão de Poisson porque ela fornece uma melhor estimativa dos riscos relativos, que, por sua vez, representam de forma mais significativa as medidas de efeito para estudos longitudinais (84).

As variáveis categóricas foram analisadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de *Fisher* e as variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste *t* student (variáveis de distribuição normal) e o teste U Mann-Whitney (variáveis de distribuição não normal). A força das associações entre as variáveis na regressão de Poisson e na regressão de Cox foram aferidas pelos riscos relativos e pelos coeficientes de regressão, respectivamente e pelos seus intervalos de confiança (IC = 95%). Uma significância estatística na comparação foi considerada quando o valor de *p* foi inferior a 0,05.

#### **4.8 Aspectos éticos**

A pesquisa proposta foi desenvolvida com respeito aos princípios éticos da beneficência, justiça, não maleficência, equidade e respeito pela pessoa, seguindo as normas regulamentadoras da resolução nº 466/2012 do Ministério da Saúde (85). Foram garantidos os direitos e deveres dos participantes da pesquisa bem como o anonimato e o sigilo dos dados coletados.

O trabalho, por ter envolvido uso de dados retrospectivos dos prontuários, implicou em risco mínimo aos sujeitos da pesquisa. Não houve intervenção direta do pesquisador e os potenciais riscos de uso inadequado dos dados individuais foram minimizados pela sua análise agregada sem uso de nomes ou quaisquer tipo de caracterização individual a ser publicada.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisas da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação sob o número CAAE: 19249219.0.0000.0022. Foi solicitada a autorização aos participantes através do preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e

do Termo de Assentimento para menores de 18 anos (Apêndice D-F). Foi solicitada a dispensa da aplicação do TCLE e do Termo de Assentimento para pacientes falecidos ou que não foram localizados (Apêndice G). A ficha de pesquisa para coleta de dados está especificada no apêndice H.

Ressaltam-se os benefícios do trabalho, permitindo um melhor conhecimento dos diversos aspectos dessa infecção em nosso meio, da sua história natural e da resposta ao tratamento, podendo trazer benefícios para os sujeitos da pesquisa ou outros que por ventura venham a desenvolver essa doença.

#### **4.9 Conflito de interesses**

Não houve conflito de interesses na realização dessa pesquisa.

### **5 RESULTADOS**

O resultado do estudo foi apresentado em formato de artigos, conforme exposto abaixo.

Artigo 1: *“Pyogenic Spondylodiscitis: Clinical-Epidemiological Features and Long-Term Prognosis”* submetida à revista *“The Brazilian Journal of Infectious Diseases”*. (Manuscript Number: BJID-D-21-00285)

Autores: Guilherme José da Nóbrega Danda, Cleudson Nery de Castro.

Artigo 2: *“Pyogenic Spondylodiscitis: Practical Aspects and Challenges in Microbiological Diagnosis”* submetido à revista *“The Journal of Infection in Developing Countries”*. (Manuscript Number: #15431)

Autores: Guilherme José da Nóbrega Danda, Cleudson Nery de Castro.

Artigo 3: *“Pyogenic Spondylodiscitis: Risk Factors for Therapeutic Failure and Recurrence”* submetido à revista *“Open Forum Infectious Diseases”*. (Manuscript Number: OFID-D-21-00886)

Autores: Guilherme José da Nóbrega Danda, Cleudson Nery de Castro.

## 5.1 Pyogenic Spondylodiscitis: Clinical-Epidemiological Features and Long-Term Prognosis.

**Background:** Pyogenic spondylodiscitis (PS) is an infection with high morbidity, potentially fatal and increasing incidence. **Objective:** To study the clinical-epidemiological features and long-term outcomes in patients with PS. **Methods:** A historical cohort study was conducted in a reference Brazilian hospital for locomotor system and neurodevelopmental diseases. All patients with PS treated between January 1999 and December 2018 and followed for at least one year were included. PS was defined based on clinical, laboratory and radiological criteria. Microbiological data and outcomes (death, cure, recurrence and sequelae) were also collected and analyzed. **Results:** Of the 54 patients included, the majority were men (n = 40; 74.07%) with a mean age of  $48.16 \pm 18.16$  years. The time from symptom onset to diagnosis was  $6.14 \pm 5.24$  months. Back pain was the most prevalent symptom (n = 51; 94.44%). Fever (p = 0.0259), neurological deficit (p = 0.0091) and severity of spinal cord injury (p = 0.0018) were more associated with spondylodiscitis by direct inoculation. *Staphylococcus aureus* was the most common etiologic agent (n = 20; 48.78%). The mean time of total antimicrobial therapy was  $9.16 \pm 3.06$  weeks. Under treatment, earlier normalization of C-reactive protein was observed (p = 0.0441). Surgical interventions were more required for spondylodiscitis by direct inoculation (p <0.0001). Although no deaths were found, therapeutic failure was observed in 22.22% (n = 12) and recurrence in 16.67% (n = 09). Of the 42 patients who were cured, 23 patients (54.76%) developed residual symptoms. **Conclusion:** PS predominantly affects men after the fifth decade of life. Despite the low lethality, it causes significant morbidity and a high potential for long-term sequelae.

**Keywords:** Pyogenic Spondylodiscitis, Vertebral Osteomyelitis, Clinical Outcome, Epidemiology.

## **Introduction**

Pyogenic spondylodiscitis (PS) is a challenging diagnosis disease with high morbidity and potential for serious sequelae (1–5). Generally, the infection occurs in men after the fifth decade of life and typically affects the intervertebral disc and the adjacent vertebrae with the possibility of spreading to the paraspinal tissues and the medullary canal (6,7).

The incidence of the disease varies from 0.4 to 7.4 per 100,000 inhabitants per year with a significant upward trend (6,7). The population aging, the expansion of chronic and degenerative diseases, the growing number of immunosuppressed patients and the increase of invasive procedures on the spine are relevant factors that contribute to this rise (1,7–9).

Despite its growing importance, there is a critical lack of information in the literature about the natural history and the long-term clinical outcomes of PS (10). There is also a significant gap in national data related to this infection.

Therefore, the present study proposes to analyze the clinical and the epidemiological features and the long-term outcomes of PS in a cohort of patients treated at a reference center for locomotor system and neurodevelopmental diseases in Brasília, Distrito Federal, Brazil.

## **Materials and methods**

### ***Study design and population***

A retrospective and analytical study was carried out involving a cohort of patients with PS treated between January 1999 and December 2018 at the Sarah Brasília Hospital, which is one of the nine centers that compose the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals. The Sarah Brasília Hospital is a quaternary public hospital with 240 beds specialized in neurorehabilitation and treatment of locomotor system diseases.

Initially, all patients with infectious spondylodiscitis attending in the period of the study were selected from the hospital files (ICD-10: M46.2 / M 46.3 / M 46.4 / M 46.5 / M 49.0 / M 49.1 / M 49.2 / M 49.3). Then, the medical



records were analyzed and those with eligibility criteria, below, were enrolled in the study.

Aspects like social and demographic information, underlying illness/condition, presumed source of infection, clinical features, laboratory, microbiological and radiological data, medical and surgical treatments, and clinical outcomes were collected from those selected medical records and placed on a clinical research form.

### ***Inclusion and Exclusion Criteria***

All patients presented at the institution between January 1999 and December 2018 with an initial episode of PS were included. PS was diagnosed by the following criteria (11):

- Clinical and Laboratory Criteria - two or more of the following: (a) back pain, (b) vertebral tenderness, (c) axillary temperature  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ , (d) serum C-reactive protein (CRP)  $> 0.5$  mg/dl or erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $> 15$  mm in the first hour or procalcitonin  $> 0.5$  ng/ml, (e) recent neurological symptoms (weakness or sensory deficits in the limbs or bladder or bowel dysfunction) **AND**;
- Radiological criteria – the presence of destructive lesions in two or more adjacent vertebrae and in the intervertebral disc on nuclear magnetic resonance or computed tomography, suggesting infectious spondylodiscitis as reported by a specialist radiologist **AND**
- Therapeutic criteria – antibiotic prescriptions by the attending physician.

Exclusion criteria were any of: (a) patients referred exclusively for rehabilitation program; (b) follow-up period less than 12 months; (c) confirmation of alternative diagnosis (e.g., myeloma); (d) spondylodiscitis caused by other infectious agents; (e) treatment or follow-up notes not available; (f) incomplete antibiotic course of treatment.

## **Definitions**

Recurrence was defined when the patient experienced recurrent signs and symptoms (back pain, fever, new neurologic manifestations, leukocytosis or an increase in CRP or ESR or procalcitonin values) between the end of initial treatment and 12 months of clinical follow-up, requiring a new course of antibiotic therapy or unplanned surgery (3).

Therapeutic failure at 1-year was defined as the persistence of signs and symptoms with high serum CRP ( $> 0.5$  mg/dl) in the first medical evaluation after 12 months of initial treatment ending (2). In this evaluation, the persistence of signs and symptoms with serum CRP  $\leq 0.5$  mg/dl was considered cured but with sequelae (residual symptoms).

PS was classified by: (a) direct inoculation when associated with an invasive procedure or trauma of the spine before clinical manifestations; (b) contiguous route when the infection spread from an infected adjacent tissue; (c) hematogenous route in the absence of an invasive procedure or trauma of the spine or contiguous focus of infection before clinical manifestations.

The causative organism was determined by the isolation of the bacteria in blood or vertebral biopsy (bone or intervertebral disc) cultures. Organisms grown from other sites, such as urine, were disregarded. Polymicrobial infections were defined by the isolation of two or more microorganisms in the cultures defined. Regarding skin bacteria, such as coagulase-negative *Staphylococcus* spp. or *Cutibacterium acnes*, a minimum of two different bacterial cultures yielding the same pathogen was required.

## **Statistical analysis**

All data were stored in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Washington, USA) and statistical analyses were conducted using the statistical software SAS 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA). Initially, an exploratory analysis was carried out to obtain the patient's baseline characteristics. Then, categorical variables were compared using the Pearson's chi-square tests or Fisher's exact tests. Continuous variables were compared using the Student's

*t*-test (variables normally distributed) or Mann-Whitney *U* tests (not normally distributed). Differences were significant when *p*-value was below 0.05.

## Results

From January 1999 to December 2018, 288 patients were identified with spinal infection codes (ICD-10) according to their medical records. Of these, 115 were due to PS. After analyzing the inclusion and exclusion criteria, 54 were included in the study (Figure 01). The annual distribution of all PS cases (n=115) is shown in figure 02.

Among the 54 patients included, 40 (74.07%) were male. The mean age was  $48.16 \pm 18.16$  years (Table 01). Only four (7.41%) cases occurred in patients under 18 years old. The mean lag time (range) between symptom onset and infection diagnosis was  $6.14 \pm 5.24$  months (15 days - 24 months). Upon admission, 29 (53.70%) patients were unable to walk or required mobility assistance.

With regards to clinical features on presentation, back pain was the most prevalent symptom (94.44%). Moreover, fever ( $p = 0.0259$ ), neurological deficit ( $p = 0.0091$ ) and worse spinal cord injury according to the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale ( $p = 0.0018$ ) were significantly more prevalent in the direct inoculation group. Additionally, hematogenous spondylodiscitis showed more radicular pain ( $p = 0.0091$ ) and weight loss ( $p = 0.0053$ ) (Table 01).

The most common risk factors detected were invasive spinal procedures (n = 26; 48.15%), distant bacterial infections (n = 26; 48.15%) and recent hospitalizations (n = 37; 68.52%) (Table 02). Furthermore, disc herniation ( $p = 0.0014$ ), recent hospitalization ( $p < 0.0001$ ), and invasive spinal procedures ( $p < 0.0001$ ) were significantly more reported among patients with PS by direct inoculation, whereas spinal osteoarthritis was more likely to be found in hematogenous forms ( $p = 0.0260$ ) (Table 02).

A distant focus of infection was identified in 26 patients. The most common site was the urinary tract (n = 14; 53.85%), followed by the respiratory

tract (n = 04; 15.38%), the osteoarticular system (n = 03; 11.54%), the skin and soft tissues (n = 03; 11.54%) and the oral cavity (n = 02; 7.69%) (non-tabulated data). The mean lag time (standard deviation) between distant infection and diagnosis of PS was 135.07 ( $\pm$  201.55) days. No case of infectious endocarditis was reported.

At admission, 19 (35.19%) patients had anemia and only 04 (7.40%) had leukocytosis. High CRP and ESR values were observed, respectively, in 86.53% (n = 45/52) and 88.89% (n = 48/54) (Table 03). With treatment, there was a statistical significance earlier normalization in CRP compared to ESR values (CRP: 88.02  $\pm$  61.53 days versus ESR: 124.54  $\pm$  80.53 days; p = 0.0441) (non-tabulated data). Procalcitonin, however, was positive in only one case (n = 01/14; 7.14%), in the context of pulmonary sepsis (Table 03).

In radiological evaluation, nuclear magnetic resonance was the imaging modality most widely used (n = 39; 72.22%), followed by computed tomography (n = 15; 27.78%). The lumbar spine was the most common site of infection identified (n = 23; 42.59%) (Table 04).

The image studies revealed local infectious complications in 27 (50.00%) patients. Abscess and paravertebral phlegmon (n = 18; 33.33%) were the most common findings (Table 04). In ten (18.52%) patients, more than two vertebrae (up to six) were involved.

The causative microorganism was identified in 41 (75.93%) patients. *Staphylococcus aureus* (n=20; 48.78%) was the most common agent followed by *Staphylococcus* spp. coagulase-negative (n=05; 12.19%), *Enterococcus faecalis* (n=03; 7.31%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=03; 7.31%), *Escherichia coli* (n= 02; 4.87%) and *Streptococcus* spp. (n=02; 4.87%). Only one (2.43%) case was registered for each of the following bacteria: *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, *Sphingomona paucimobilis* and *Cutibacterium acnes*. Moreover, polymicrobial etiology was detected in two (4.87%) patients (*Enterococcus faecalis* + *Escherichia coli*; *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*) (non-tabulated data).

In this study, 35 (64.81%) patients were treated exclusively with antibiotics. The hospital length of stay (mean  $\pm$  standard deviation) and the

total antimicrobial treatment time (mean  $\pm$  standard deviation) were respectively  $7.84 \pm 4.35$  weeks and  $9.16 \pm 3.06$  weeks.

Surgical intervention was required in 19 patients and more frequently performed in spondylodiscitis by direct inoculation compared to hematogenous spread ( $n = 16$ ; 69.57% versus  $n = 03$ ; 9.68%;  $p < 0.0001$ ). Indications for surgery included the following: (a) removal of infected hardware ( $n = 09/19$ ; 47.37%), (b) conservative treatment failure ( $n = 04/19$ ; 21.05%), (c) spinal instability ( $n = 02/19$ ; 10.53%), (d) acute neurological deficits ( $n = 02/19$ ; 10.53%) and (e) intractable pain ( $n = 02/19$ ; 10.53%).

Of the 54 study patients, after a one-year follow-up, 12 (22.22%) experienced therapeutic failure and 42 (77.78%) were cured. Among those who were cured, 23 (54.76%) had residual symptoms. The sequelae were pain in 16 (69.56%) and neurological symptoms (motor or sensory deficit) in seven (30.44%) patients.

During the follow-up period, nine (16.67%) patients experienced a recurrence. Of those, the majority did not meet the cure criteria at the end of the study ( $n = 08/09$ ; 88.89%). Recurrence occurred particularly in the first six months ( $n = 06/09$ ; 66.67%) and its microbiological confirmation was obtained in seven (77.78%) patients. No death was registered in the study population.

## **Discussion**

This cohort study provides a broad and comprehensive analysis of the clinical characteristics, diagnostic evaluation and microbiological aspects of PS in a Brazilian setting. Moreover, according to the author's knowledge, this is the first national study that reports clinical outcomes of PS after a follow-up of 12 months.

In keeping with the literature, the majority of the patients were middle-aged or elderly men (4,5,8). The reasons for the higher male prevalence are unclear, although the possible protective effect of estrogen in women and a higher number of comorbid conditions in men may be contributing factors

(5,12). Furthermore, the increasing prevalence of chronic diseases with age may explain the higher PS infection rate in the elderly population (1,8,12,13).

With regards to clinical aspects, our findings were similar to the previous studies that reported back pain in nearly all cases and fever in only about one-third of patients (3,14). Our data also showed a high prevalence of severe neurological symptoms and fever in spondylodiscitis by direct inoculation, which may be explained by the coexistence of other spine diseases and the closer temperature monitoring in postoperative care. Besides, the systemic and insidious repercussions of the hematogenous spread route can justify the higher weight loss in this group.

In the medical reports, a recurrent theme involving this infection is the diagnostic delay and its consequences (1). In our study, a relevant delayed diagnostic (more than six months on mean) was detected, which can explain the high prevalence of neurological manifestations and infectious complications in the population studied.

According to Nickerson & Sinha (1), PS can be a notoriously hard diagnosis to make, especially in low and middle-income countries. This circumstance can be explained by (a) the patient's difficulty in accessing the health system, in part due to low socioeconomic status, (b) the high frequency of non-specific low back pain in the general population, (c) the relative rarity of the disease, (d) the protean presentation, (e) the non-pathognomonic radiological findings, and (f) the variable rate of positivity from cultures (1,7,15).

Regarding pathophysiological aspects of PS, in line with the literature, hematogenous spondylodiscitis was the main route of infection, even though, in recent series, postoperative spondylodiscitis (direct inoculation) has already predominated (1,16–18).

Another relevant finding was the presence of risk factors for PS in almost all patients, which emphasizes the possibility of this diagnosis in patients with low back pain associated with predisposing factors, such as previous spine procedures or remote bacterial infections (17).

Concerning these risk factors and the route of infection, the association between spinal osteoarthritis with hematogenous spondylodiscitis

corroborates with studies in the elderly population and points out the possibility of these structural changes facilitate the bacteria adherence after an episode of bacteremia (19). Naturally, invasive spinal procedures, recent hospitalizations and disc herniation (common cause of spine surgery) were more prevalent in the direct inoculation route. Furthermore, as reported in other studies, the urinary tract was the most common distant-site infection in the population studied (7,20,21).

Among the laboratory features, although frequently requested, it is recognized that the complete blood count does not help in diagnostic evaluation (7,13). Leukocytosis, presented in 7.40%, is considered a weak parameter for spondylodiscitis and it is found in less than a third of cases (7,13). Anemia and thrombocytosis, even though more prevalent, are unspecific features that reflect the chronicity of this infection (7,13).

Nevertheless, a rise in the ESR and CRP was the most common laboratory finding. These biomarkers are sensitive for the diagnosis of PS, but lack specificity (5,13,15,22). Although normal values of ESR and CRP do not exclude the disease, they are often used as screening tools, since they increase before radiological changes (5,13,15,22). Furthermore, these inflammatory biomarkers are also helpful for the evaluation of treatment response, especially the CRP, as demonstrated in the current study (5,13,22).

Moreover, in line with the literature, the procalcitonin, an emerged marker for the diagnosis of bacterial infection, showed a low positivity rate (7.14%) in this cohort (16). According to Jeong et al. (16), procalcitonin is more useful in assessing systemic combined infection rather than helping to diagnose spondylodiscitis.

Due to its high sensitivity and specificity, nuclear magnetic resonance (NMR) is the current imaging modality of choice for diagnosing spondylodiscitis and was used in the most of the patients (1,7,8). In keeping with other series, the most affected spine segment detected was the lumbar vertebrae, which is explained by the higher distribution of blood flow in this area (7,17,23,24). Besides, by revealing local infectious complications, NMR identifies patients at risk for unfavorable clinical outcomes (3,25-28). Previous studies point out an

association between (a) paravertebral abscesses with recurrence and neurological sequelae (3,25,26) and between (b) epidural abscesses with severe neurological repercussions and therapeutic failure (27, 28).

In the current study, the etiological agent was identified in 75.93% of the patients. As reported in many previous studies (2,5,11,29,30), *Staphylococcus aureus* was the most common causative agent detected in the population analyzed (48.78%). The relationship observed between skin germs with invasive procedures and enterobacteria with hematogenous spondylodiscitis are also well described in the literature (5,7,31).

Due to the relative rarity of PS, few high-quality studies have been published. There is a lack of consensus regarding the optimal therapy. In this cohort, conservative management (antimicrobial therapy and physiotherapy) was the most common therapeutic modality used (64.81%). This practice is in line with standard care, in which conservative management is a safe and effective therapeutic option for the majority of PS cases (9,13,17,22,32,33).

Following international studies and guidelines (2,8,34,35), vancomycin associated with quinolones or third- or fourth-generation cephalosporin are the empirical antimicrobial regimens used in our institution and, for targeted antibiotic therapy, whenever possible, quinolones (alone or associated with rifampicin) are the antimicrobial drug of choice.

In this series, the total antimicrobial treatment time (mean  $\pm$  standard deviation) detected was  $9.16 \pm 3.06$  weeks. Traditionally, a prolonged course ( $\geq 12$  weeks) of intravenous followed by oral antibiotic therapy is prescribed for PS (1,7,8). However, published data on successful treatment with shorter therapy and early switching to oral regimen are accumulating (1,2,8).

In 2015, a randomized controlled trial showed that the six-week total antimicrobial treatment regimen was non-inferior to the 12-week regimen concerning the proportion of patients with PS cured at one-year follow-up (90.9% in both groups; 95% CI %: - 6.2 to 6.3%) (2). Moreover, regarding intravenous treatment time, there was no significant difference in cured rate between patients who received a short ( $< 01$  week) versus prolonged ( $> 01$  week) regimen (13% versus 7%, respectively;  $p=0.204$ ) (2).



Despite the efficacy of conservative regimens, 25 to 55% of patients need surgical intervention (8,9,33,36,37). Indications for surgery include (a) failure of conservative management, (b) significant or progressive neurologic deficits, (c) spinal instability due to bony destruction, (d) severe kyphosis, (e) epidural or paravertebral abscess (certainly  $\geq 2,5$  cm) and (f) removal of prosthetic material (1,7,8). In the current study, the higher rate of surgeries in spondylodiscitis by direct inoculation (postoperative) was related to the indication for removal of infected implants and consequence the bacterial biofilm.

With respect to clinical outcomes, despite no death was registered, the results from this single-year Brazilian cohort show that PS is associated with prolonged hospitalization ( $7.84 \pm 4.35$  weeks) and considerable morbidity. Residual symptoms were found in 54.76% of cured patients at the end of the study. According to Berbari *et al.* (8), the extension of infection at the time of diagnosis and the patient baseline characteristics (comorbidities and previous functional status) are the principal determinant factors for long-term functional status and residual symptoms, rather than the effectiveness of antimicrobial treatment in eradicating the infection.

Furthermore, therapeutic failure (22.22%) and recurrence (16.67%) rates in this cohort were also relevant and may be explained by the delayed diagnosis and the high prevalence of local infectious complications. In recent reports, therapeutic failure and recurrence rates have ranged respectively between 0 to 29% (2,8,28) and 0 to 32% (3,7,9,32,38). However, it is important to mention that the lack of consensus in the literature regarding these outcomes definitions makes it difficult to compare studies and emphasizes the need to standardize these criteria.

The global increase in the incidence rate of PS and its associated morbidity can result in a significant social and economic burden to patients and to the health care system (12,39–41). The rise in PS cases, as observed in our institution, highlights the need to review the functioning of the health care system and our practices.

A high index of suspicion is required for prompt diagnosis to ensure improved long-term outcomes (1,7,17). Clinicians should suspect the diagnosis in patients with back pain (with or without fever or neurologic symptoms) and risk factors, especially if high values of inflammatory biomarkers are observed (1,7,8).

Despite being one of the largest national cohorts of PS cases and providing important follow-up data, this study had several limitations. First, as with all retrospective studies, incomplete data may have introduced information bias. Besides, the loss of some patients during the follow-up and the lack of uniformity in treatment schemes may also lead to unrecognized biases.

Other limitations include the heterogeneity of the cohort concerning age and pathophysiological subtypes and the lack of information about the adherence to antibiotic therapy after hospital discharge. In addition, this is a single-center study and microbial patterns and clinical features may not be generalizable to other centers.

In summary, this study shows that PS remains an infection with significant morbidity and a high potential of sequelae. We found relevant data, which contribute for a better understanding of the disease in a Brazilian setting and stimulate further studies. These findings include: (a) higher prevalence of the infection in men after the fifth decade of life; (b) delayed diagnostic as a common feature; (c) nearly all patients had at least one risk factor for PS; (d) earlier normalization of CRP compared to ESR after treatment onset; (e) low diagnostic value of procalcitonin; (f) local infectious complications in half of the population studied; (g) *Staphylococcus aureus* as the most common causative microorganism; (h) therapeutic failure and recurrence detected in almost 1/5 of the cases; (i) residual symptoms present in the majority of the patients after one-year follow-up. National studies and randomized clinical trials are needed to enhance local data and identify evidence-based best practices for management of this infection.

### ***Ethical statement***

The present study was submitted to and approved by the Human Research Ethics Committee of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals under protocol CAAE: 19249219.0.0000.0022.

**Declarations of interest:** None.

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Acknowledgements:** We would like to thank our collaborative team from the Department of Radiology, Microbiology and Statistics of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, who provided a strong contribution to this work.

### **References**

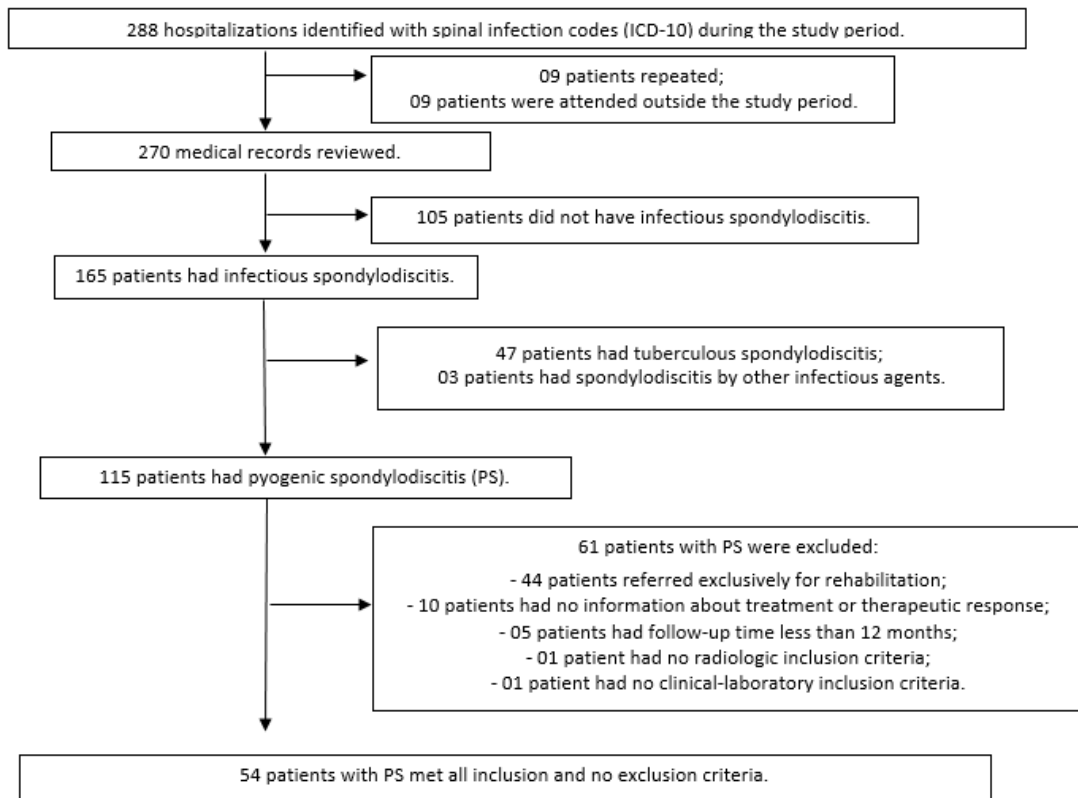
1. Nickerson EK, Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: an update. *Br Med Bull.* 2016;117(1):121–38.
2. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: An open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):875–82.
3. Li Y Da, Wong CB, Tsai TT, Lai PL, Niu CC, Chen LH, et al. Appropriate duration of post-surgical intravenous antibiotic therapy for pyogenic spondylodiscitis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):468–76.
4. Waheed G, Soliman MAR, Ali AM, Aly MH. Spontaneous spondylodiscitis: review, incidence, management, and clinical outcome in 44 patients. *Neurosurg Focus.* 2019; Jan;46(1):E10.
5. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(Suppl 2):2–7.

6. Ferreira J, Alves M, Rebelo A, Simão TS, Tavares C, Ferreira C. Spondylodiscitis in pediatric age – a diagnostic challenge. *Nascer e Crescer - Birth Growth Med J*. 2018;27(3):196–202.
7. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(Suppl 3):11–24.
8. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):e26–46.
9. Rutges JPHJ, Kempen DH, van Dijk M, Oner FC. Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: a systematic literature review. *Eur Spine J*. 2016;25:983–99.
10. Widdrington JD, Emmerson I, Cullinan M, Narayanan M, Klejnow E, Watson A, et al. Pyogenic spondylodiscitis: risk factors for adverse clinical outcome in routine clinical practice. *Med Sci*. 2018;6(4):96–107.
11. Chong BSW, Brereton CJ, Gordon A, Davis JS. Epidemiology, microbiological diagnosis, and clinical outcomes in pyogenic vertebral osteomyelitis: a 10-year retrospective cohort study. *Open Forum Infect Dis (serial line)*. 2018;5(3):ofy037.
12. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: A 14-year population-based study. *J Infect*. 2014;68(4):313–20.
13. Boody BS, Tarazona DA, Vaccaro AR. Evaluation and management of pyogenic and tubercular spine infections. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11:643–52.
14. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):867–72.
15. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, Certo F, Thomé C, Tschugg A. Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir*

- (Wien). 2018;160(3):487–96.
16. Jeong D, Lee H, Kwon Y. Clinical value of procalcitonin in patients with spinal Infection. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58(3):271–5.
  17. Costa J, de Andrade N, Arcangelo J, Pedrosa C, Figueira P. Espondilodiscite piogénica em adultos- diagnóstico e tratamento. *Rev Port Ortop e Traumatol.* 2015;23(3):225–35.
  18. Garcia EC, Braga CA, Ferreira C de AL, Mendes GS. Espondilodiscite: um diagnóstico diferencial raro de dor abdominal. *Rev Médica Minas Gerais.* 2013;23(3):392–5.
  19. Hutchinson C, Hanger C, Wilkinson T, Sainsbury R, Pithie A. Spontaneous spinal infections in older people. *Intern Med J.* 2008;39(12):845–8.
  20. Leal FSCB, De Tella OI, Bonatelli A de PF, Herculano MA, Aguiar PH. Espondilodiscites septicas: diagnostico e tratamento. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3 B):829–35.
  21. Kaya S, Ercan S, Kaya S, Aktas U, Kamasak K, Ozalp H, et al. Spondylodiscitis : evaluation of patients in a tertiary hospital. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(10):1272–6.
  22. Falavigna A, Ferraz FAP. Espondilodiscite cervical espontânea causada por *Salmonella typhi* em paciente imunocompetente. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(4):1034–7.
  23. Leone A, Dell’Atti C, Magarelli N, Colelli P, Balanika A, Casale R, et al. Imaging of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(Suppl 2):8–19.
  24. Graña D, Gutiérrez MI, Torres D, Perendones M, Dufrechou C. Espondilodiscitis bacteriana inespecífica : una afección con incidencia creciente. *Arch Med Interna.* 2014;36(2):55–9.
  25. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis : long-vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis.* 2002;34(10):1342–50.
  26. Park K-H, Cho OH, Jung M, Suk K-S, Lee JH, Park JS, et al. Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis

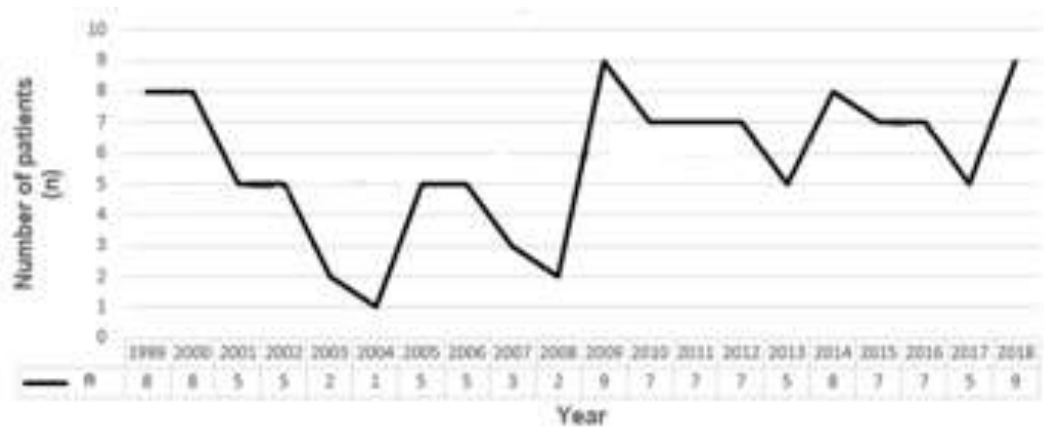
- caused by gram-negative bacteria. *J Infect.* 2014;69(1):42–50.
27. Lemaigen A, Ghout I, Dinh A, Gras G, Fantin B, Zarrouk V, et al. Characteristics of and risk factors for severe neurological deficit in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(21):e6387.
  28. Graeff JJ De, Pereira NRP, Wulfftenpalthe OD Van, Nelson SB, Schwab JH. Prognostic factors for failure of antibiotic treatment in patients with osteomyelitis of the spine. *Spine.* 2017;42(17):1339–46.
  29. Park K-H, Cho OH, Lee JH, Park JS, Ryu KN, Park SY, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in patients with hematogenous vertebral osteomyelitis at low risk and high risk of recurrence. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1262–9.
  30. Meyer GPC, Gomes FCP, Lima ALLM, Cristante AF, Marcon RM, Lutaka AS, et al. Estudo retrospectivo das infecções pós-operatórias em cirurgia de coluna: correlação com o número de limpezas cirúrgicas realizadas. *Coluna/Columna.* 2011;10(2):127–31.
  31. Sundaram VK, Doshi A. Infections of the spine: a review of clinical and imaging findings. *Appl Radiol.* 2016;45(8):10–20.
  32. Faleiro RM, Sales MA, Garcia LAO, Moraes VV de S, Fontoura RR, Mendonça BPC. Spondylodiscitis with extensive spine involvement—case report. *Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg.* 2018;37(03):267–74.
  33. Taylor DG, Buchholz AL, Sure DR, Buell TJ, Nguyen JH, Chen CJ, et al. Presentation and outcomes after medical and surgical treatment versus medical treatment alone of spontaneous infectious spondylodiscitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Glob Spine J.* 2018;8(4\_suppl):49S–58S.
  34. Viale P, Furlanut M, Scudeller L, Pavan F, Negri C, Crapis M, et al. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(4):379–82.
  35. Cordero-Delgado DA, Moheno-Gallardo AJ, Torres-González R, Mata-

- Hernández A, Elizalde-Martínez E, Pérez-Atanasio JM. Evidencia y recomendación del tratamiento antimicrobiano empírico en espondilodiscitis piógena : revisión sistemática. *Rev Médica del Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(Suppl 1):S6-13.
36. Segreto FA, Beyer GA, Grieco P, Horn SR, Bortz CA, Jalai CM, et al. Vertebral osteomyelitis: a comparison of associated outcomes in early versus delayed surgical treatment. *Int J Spine Surg.* 2018;12(6):703–12.
  37. Appalanaidu N, Shafafy R, Gee C, Brogan K, Karmani S, Morassi G, et al. Predicting the need for surgical intervention in patients with spondylodiscitis: the Brighton Spondylodiscitis Score (BSDS). *Eur Spine J.* 2019;28(4):751–61.
  38. Queiroz JWM, Pereira PC de A, Figueiredo EG. Espondilodiscite: revisão de literatura. *Arq Bras Neurocir.* 2013;32(4):230–6.
  39. Issa K, Diebo BG, Faloon M, Naziri Q, Pourtaheri S, Paulino CB, et al. The epidemiology of vertebral osteomyelitis in the United States from 1998 to 2013. *Clin spine Surg.* 2018;31(2):E102–8.
  40. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open.* 2013;3(3):e002412.
  41. Lora-tamayo J, Euba G, Narváez JA, Murillo O, Verdaguer R, Sobrino B, et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis : the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):247–55.



**Figure 01.** *Flowchart* of the study selection process.





**Figure 02.** Annual distribution of all patients (n=115) hospitalized with pyogenic spondylodiscitis in the Sarah Brasília Hospital between January 1999 and December 2018.

Table 01. Clinical and epidemiological characteristics of the 54 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Clinical and epidemiological characteristics *	Pyogenic Spondylodiscitis <sup>1</sup>			p-value #
	Total	Hematogenous	Direct inoculation	
Age (years)	48.16 ± 18.16	48.57 ± 20.25	47.61 ± 16.00	0.5003
Sex				0.2177
Male	40 / 54 (74.07)	21 / 31 (67.74)	19 / 23 (82.61)	
Female	14 / 54 (25.93)	10 / 31 (32.26)	4 / 23 (17.39)	
Body Mass Index (BMI) (Kg/m <sup>2</sup> )	25.36 ± 5.42	26.65 ± 6.00	23.71 ± 4.18	0.2233
BMI categories				0.2888
Underweight	5 / 39 (12.83)	2 / 22 (9.09)	3 / 17 (17.65)	
Normal weight	12 / 39 (30.77)	7 / 22 (31.82)	5 / 17 (29.41)	
Overweight	18 / 39 (46.15)	9 / 22 (40.91)	9 / 17 (52.94)	
Obesity	4 / 39 (10.25)	4 / 22 (18.18)	0 / 17 (0.00)	
Levels of Education				0.7834
No primary	18 / 53 (33.97)	10 / 30 (33.33)	8 / 23 (34.78)	
Primary	12 / 53 (22.64)	8 / 30 (26.67)	4 / 23 (17.39)	
Secondary	12 / 53 (22.64)	7 / 30 (23.33)	5 / 23 (21.74)	
Higher	11 / 53 (20.75)	5 / 30 (16.67)	6 / 23 (26.09)	
Back pain	51 / 54 (94.44)	30 / 31 (96.77)	21 / 23 (91.30)	0.3856
Vertebral tenderness	28 / 54 (51.85)	16 / 31 (51.61)	12 / 23 (52.17)	0.9675
Fever (T ≥ 37.5°C)	17 / 54 (31.48)	6 / 31 (19.35)	11 / 23 (47.83)	<b>0.0259</b>
Weight loss	21 / 54 (38.89)	17 / 31 (54.84)	4 / 23 (17.39)	<b>0.0053</b>
Night sweating	1 / 54 (1.85)	0 / 31 (0.00)	1 / 23 (4.35)	0.4259
Neurological signs or symptoms	31 / 54 (57.41)	16 / 31 (51.61)	15 / 23 (65.22)	0.2723
Type of neurological manifestations				<b>0.0091</b>
Radicular pain	18 / 31 (58.06)	13 / 16 (81.25)	5 / 15 (33.34)	
Neurological deficit	13 / 31 (41.93)	3 / 16 (18.75)	10 / 15 (66.67)	
Restricted spine range of motion	33 / 54 (61.11)	21 / 31 (67.74)	12 / 23 (52.17)	0.2459
Spinal deformities	8 / 54 (14.81)	3 / 31 (9.68)	5 / 23 (21.74)	0.2173
ASIA Impairment Scale **				<b>0.0018</b>
A	5 / 54 (9.26)	0 / 31 (0.00)	5 / 23 (21.74)	
B	3 / 54 (5.56)	0 / 31 (0.00)	3 / 23 (13.04)	
C	2 / 54 (3.70)	1 / 31 (3.23)	1 / 23 (4.35)	
D	3 / 54 (5.55)	1 / 31 (3.22)	2 / 23 (8.70)	
E	41 / 54 (75.92)	29 / 31 (93.54)	12 / 23 (52.17)	
Diagnostic delay (months)	6.14 ± 5.24	5.24 ± 4.48	7.48 ± 6.09	0.1690

1. There was no record of spondylodiscitis by a contiguous focus of infection. \* Values expressed as mean ± standard deviation or n / total with available information (%).

\*\* ASIA = American Spinal Injury Association - classification of spinal cord injury based on its severity (A-complete injury; B-D - incomplete injuries; E - normal function).

# p-value calculated using the Pearson's chi-square / Fisher's exact tests or Mann-Whitney U tests.

Table 02. Prevalence of risk factors for pyogenic spondylodiscitis in 54 patients <sup>1</sup>.

Risk Factors	Pyogenic Spondylodiscitis			p-Value #
	Total {n / 54 (%)}	Hematogenous {n / 31 (%)}	Direct Inoculation {n / 23 (%)}	
<i>Diabetes mellitus</i>	6 (11.11)	4 (12.90)	2 (8.70)	0.6918
Hypertension	21 (38.89)	12 (38.71)	9 (39.13)	1.0000
Smoking	7 (12.96)	3 (9.68)	4 (17.39)	0.4426
Alcoholism	8 (14.81)	4 (12.90)	4 (17.39)	0.7108
Intravenous drug abuser	1 (1.85)	1 (3.23)	0 (0.00)	1.0000
Spinal osteoarthritis	21 (38.89)	16 (51.61)	5 (21.74)	<b>0.0260</b>
Disc herniation	13 (24.07)	2 (6.45)	11 (47.83)	<b>0.0014</b>
Malignancy	1 (1.85)	1 (3.23)	0 (0.00)	1.0000
Use of immunosuppressive agents	6 (11.11)	4 (12.90)	2 (8.70)	0.6918
Rheumatological disease	2 (3.70)	1 (3.23)	1 (4.35)	1.0000
End-stage renal disease	2 (3.70)	0 (0.00)	2 (8.70)	0.1768
Congestive heart failure	1 (1.85)	1 (3.23)	0 (0.00)	1.0000
Distant bacterial infections (last year)	26 (48.15)	17 (54.84)	9 (39.13)	0.2533
Previous tuberculosis	1 (1.85)	1 (3.23)	0 (0.00)	1.0000
Viral hepatitis (B or C)	1 (1.85)	0 (0.00)	1 (4.35)	0.4259
Hospitalization in the last three years	37 (68.52)	14 (45.16)	23 (100.00)	<b>&lt; 0.0001</b>
Surgery in the last three years (not the spine)	9 (16.67)	6 (19.35)	3 (13.04)	0.7171
Invasive spinal procedures (last three years)	26 (48.15)	3 (9.68)	23 (100.00)	<b>&lt; 0.0001</b>

1. Risk factor was registered in 51 (94.44%) patients. # p-value calculated using the Pearson's chi-square / Fisher's exact tests.

Table 03. Laboratory findings among pyogenic spondylodiscitis patients at admission.

Laboratory tests *	Total	Pyogenic Spondylodiscitis Hematogenous	Direct inoculation	p-value #
Complete blood count				
Anemia (Hemoglobin < 12 g/dl)	19 / 54 (35.19)	12 / 31 (38.71)	7 / 23 (30.43)	0.5289
Leukocytosis (> 12,000 cells/mm <sup>3</sup> )	4 / 54 (7.40)	3 / 31 (9.68)	1 / 23 (4.35)	0.6280
Leukopenia (< 4,000 cells/mm <sup>3</sup> )	1 / 54 (1.85)	1 / 31 (3.23)	0 / 23 (0.00)	1.0000
Thrombocytosis (> 400,000 platelets / mm <sup>3</sup> )	11 / 54 (20.37)	9 / 31 (29.03)	2 / 23 (8.70)	0.0922
Inflammatory biomarkers				
High ESR <sup>1</sup> values (> 15 mm in the first hour)	48 / 54 (88.89)	26 / 31 (83.87)	22 / 23 (95.65)	0.2241
High CRP <sup>2</sup> values (> 0.5 mg/dl)	45 / 52 (86.53)	23 / 29 (79.31)	22 / 23 (95.65)	0.1170
High procalcitonin values (> 0.5 ng/ml)	1 / 14 (7.14)	1 / 8 (12.50)	0 / 6 (0.00)	1.0000

\* Values expressed as n / total with available information (%). # p-value calculated using the Pearson's chi-square / Fisher's exact tests. 1= erythrocyte sedimentation rate. 2= C-reactive protein.

Table 04. Imaging findings among the 54 patients with pyogenic spondylodiscitis at admission.

Imaging findings	Pyogenic Spondylodiscitis			p-value #
	Total {n / 54 (%)}	Hematogenous {n / 31 (%)}	Direct inoculation {n / 23 (%)}	
Spine segments				0.1359
Cervical	2 (3.70)	1 (3.23)	1 (4.35)	
Thoracic	11 (20.37)	6 (19.35)	5 (21.74)	
Thoracolumbar	4 (7.41)	0 (0.00)	4 (17.39)	
Lumbar	23 (42.59)	16 (51.61)	7 (30.43)	
Lumbosacral	14 (25.93)	8 (25.81)	6 (26.09)	
Local infectious complications *	27 (50.00)	16 (51.61)	11 (47.83)	0.7832
Arachnoiditis	1 (1.85)	0 (0.00)	1 (4.35)	0.4259
Psoas abscess	1 (1.85)	1 (3.23)	0 (0.00)	1.0000
Paravertebral abscess	9 (16.67)	5 (16.13)	4 (17.39)	1.0000
Epidural abscess	5 (9.26)	3 (9.68)	2 (8.70)	1.0000
Paravertebral phlegmon	9 (16.67)	6 (19.35)	3 (13.04)	0.7171
Epidural phlegmon	4 (7.41)	4 (12.90)	0 (0.00)	0.1275
Medullar compression	8 (14.81)	5 (16.13)	3 (13.04)	1.0000
Cauda equina compression	2 (3.70)	1 (3.23)	1 (4.35)	1.0000

# p-value calculated using the Pearson's chi-square / Fisher's exact tests. \* Ten (18.52%) patients had more than one local infectious complication.

## 5.2 Pyogenic Spondylodiscitis: Practical Aspects and Challenges In Microbiological Diagnosis.

**Introduction:** Despite the relevant advances in medicine, particularly in diagnostic tools, pyogenic spondylodiscitis (PS) continues to cause significant morbidity. The mainstay for the management of this infection relies on its microbiological diagnosis. **Methodology:** To evaluate the microbiological aspects, a retrospective study was conducted involving patients with PS treated between January 1999 and December 2018 at a Brazilian quaternary referral center. PS was defined based on clinical, laboratory and radiological criteria. Epidemiological, clinical and microbiological data were collected and analyzed. **Results:** Of the 52 patients included, 41 (78.85%) had the microorganism identified. *Staphylococcus aureus* (n = 20; 48.78%) was the most prevalent etiological agent. While blood cultures had a yield of 22.22% (n = 4/18), biopsies of the spine were positive in 78% (n = 39/50). There was no significant difference between percutaneous image-guided biopsy and open surgical biopsy on culture yield (p = 0.2706). Factors associated with PS caused by multidrug-resistant bacteria included alcoholism (p = 0.0308), previous hospitalizations (p = 0.0216) and recent general surgery (p = 0.0499). **Conclusions:** The percutaneous spinal biopsy cultures showed a good performance in isolating the etiological agent. The relevant numbers of PS caused by multidrug-resistant bacteria (n = 10/41; 24.39%), especially in patients with previous surgeries or hospitalizations, emphasizes the importance of confirming the etiology to guide the appropriate use of antimicrobial therapy.

**Key words:** pyogenic spondylodiscitis, biopsy, bacterial agents.

## **Introduction**

The incidence of pyogenic spondylodiscitis (PS) is increasing globally over recent years [1-3]. The reason is probably multifactorial and related to the increased incidence of chronic diseases, longer life expectancies, more frequent spine procedures and improvement in diagnostic methods [1–5].

Despite the low lethality rates, this infection can cause severe neurological damage, disabling pain, and even lead to death if not recognized in time and properly managed [3,5–8].

Nevertheless, the diagnosis of this disease is often delayed, particularly in low and middle-income countries [5, 8]. This can be explained by the patient's difficulty in accessing the health system, the high frequency of non-specific low back pain in the general population, the relative rarity of this infection, the protean presentation, the non-pathognomonic radiological findings, and the variable rate of positivity from cultures [5,9].

Since PS is associated with significant morbidity and prolonged antibiotic use, identifying the causative agent is crucial for appropriate antimicrobial therapy [5,10].

Therefore, the present study proposes to analyze the microbiological diagnosis aspects of PS in a cohort of patients treated, between 1999 and 2018, at a quaternary reference center for locomotor system and neurodevelopmental diseases in Brasília, Distrito Federal, Brazil.

## **Methodology**

### ***Study design and population***

A retrospective analysis of clinical and microbiological data was carried out from a cohort study of patients with PS treated at the Sarah Brasília Hospital, which is one of the nine centers that compose the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals. The Sarah Brasília Hospital is a quaternary public

hospital with 240 beds specialized in neurorehabilitation and treatment of locomotor system diseases.

Initially, all patients with infectious spondylodiscitis attending in the period of the study were selected from the hospital files (ICD-10: M46.2 / M 46.3 / M 46.4 / M 46.5 / M 49.0 / M 49.1 / M 49.2 / M 49.3). Then, the medical records were analyzed and those with eligibility criteria (below) were enrolled in the study.

Aspects like social and demographic information, underlying illness/condition, presumed source of infection, clinical features, laboratory, microbiological, and radiological data, and medical treatment were collected from those selected medical records and placed on a clinical research form.

### ***Inclusion and Exclusion Criteria***

All patients admitted at the institution between January 1999 and December 2018 with an initial episode of PS were included in this study. PS was diagnosed by the following criteria [11]:

- Clinical and Laboratory Criteria - two or more of the following: (a) back pain; (b) vertebral tenderness; (c) axillary temperature  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ; (d) serum C-reactive protein (CRP)  $> 0.5$  mg/dl or erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $> 15$  mm in the first hour or procalcitonin  $> 0.5$  ng/ml; (e) recent neurological symptoms (weakness or sensory deficits in the limbs or bladder or bowel dysfunction) **AND**;
- Radiological criteria – the presence of destructive lesions in two or more adjacent vertebrae and in the intervertebral disc on nuclear magnetic resonance (NMR) or computed tomography (CT) suggesting infectious spondylodiscitis as reported by a specialist radiologist **AND**;
- Therapeutic criteria – antibiotic prescriptions by the attending physician.

Exclusion criteria were any of: (a) patients referred exclusively for rehabilitation program; (b) follow-up period less than 12 months; (c)



confirmation of alternative diagnosis (e.g., myeloma); (d) spondylodiscitis caused by other infectious agents; (e) treatment or follow-up notes not available; (f) incomplete antibiotic course of treatment; (g) no blood and vertebral biopsy cultures collected.

### ***Definitions***

PS was classified by: (a) direct inoculation when associated with an invasive procedure or trauma of the spine before clinical manifestations; (b) contiguous route when the infection spread from an infected adjacent tissue; (c) hematogenous route in the absence of an invasive procedure or trauma of the spine or contiguous focus of infection before clinical manifestations.

The causative organism was determined by the isolation of the bacteria in blood or vertebral biopsy (bone or intervertebral disc) cultures. Organisms grown from other sites such as urine were disregarded. Polymicrobial infections were defined by the isolation of two or more microorganisms in the cultures defined. For skin bacteria, such as coagulase-negative *Staphylococcus* spp. or *Cutibacterium acnes*, a minimum of two different bacterial cultures yielding the same pathogen was required.

All samples collected were analyzed by the institution's laboratory. For the spine specimens, each sample was stained by the Gram method and sown on blood agar, chocolate agar and thioglycolate broth. They were incubated in aerobic and anaerobic conditions for up to 14 days and identified using Vitek 2 (bioMerieux, France).

### ***Statistical analysis***

All data were stored in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Washington, USA) and statistical analyses were conducted using the statistical software SAS 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA). First, an exploratory analysis was carried out to obtain the patient's baseline characteristics. Then, categorical variables were compared using the Pearson's chi-square tests or Fisher's exact tests. Continuous variables were compared using the Student's

*t*-test (variables normally distributed) or Mann-Whitney *U* tests (variables not normally distributed). Differences were considered significant when the *p*-value was below 0.05.

### ***Ethical statement***

The present study was submitted to and approved by the Human Research Ethics Committee of the SARA Network of Rehabilitation Hospitals under protocol CAAE: 19249219.0.0000.0022, and is in accordance with the Declaration of Helsinki.

### **Results**

From January 1999 to December 2018, 288 patients were identified with spinal infection codes (ICD-10) according to their medical records. Of these, 52 were included in the study (Figure 1). The majority of them were male (*n* = 38; 73.08%) with a mean age of  $49.25 \pm 17.84$  years. Only three patients (5.77%) were under 18 years of age.

Concerning pathophysiology, hematogenous spondylodiscitis was the main route of infection (*n* = 30; 57.69%), followed by direct inoculation (*n* = 22; 42.31%). There was no record of spondylodiscitis due to contiguous infection.

The causative microorganism was identified in 41 (78.85%) patients. More specifically, *Staphylococcus aureus* (*n* = 20; 48.78%) was the most common agent followed by coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (*n* = 05; 12.19%). The other agents are shown in Table 1.

In this study, blood cultures were performed in only 18 patients with a positivity rate of 22.22% (*n* = 4/18). On the other hand, spine biopsy cultures were obtained in 50 patients with a yield of 78% (*n* = 39/50). Sixteen patients had blood and spine cultures performed at the same time. Both culture sites were positive in only two cases, in which *Staphylococcus aureus* was the causative agent.

Regarding the microbiological analysis of spine specimens, a mean of 2.67 fragments per patient (standard deviation =  $\pm 2.09$ ; minimum = 01;

maximum = 12) were sent for culture. A larger number of spine samples analyzed was associated with a positive result ( $p = 0.0375$ ). On the other hand, there was no effect of previous use of antibiotics ( $p = 0.4911$ ) or spine biopsy methods (open surgical biopsy versus percutaneous computed tomography-guided biopsy) ( $p = 0.2706$ ) on culture yield (Table 2).

Another relevant finding was the occurrence of spondylodiscitis by multidrug-resistant bacteria in 24.39% ( $n=10$ ) of the cases with an identified causative agent. Out of these, 60% ( $n= 6/10$ ) were due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Factors associated with multidrug-resistant bacteria included alcoholism ( $p = 0.0308$ ), previous hospitalizations ( $p = 0.0216$ ) and recent general surgery ( $p = 0.0499$ ) (Table 3).

## Discussion

PS is a complex and challenging disease whose diagnosis requires a high degree of suspicion [5,10,12]. The mainstays of diagnosis are the prompt spine image acquisition followed by spine biopsy (bone or intervertebral disc) for microbiological testing and histopathology [5,8,10].

In this retrospective study, the main findings were (a) the high performance of percutaneous biopsy in pathogen detection, (b) the predominance of *Staphylococcus aureus* as the main causative microorganism and (c) the high prevalence of spondylodiscitis caused by multidrug-resistant bacteria.

In line with the literature, the majority of the patients were middle-aged or elderly men [3,5,13,14]. The predominance of hematogenous spondylodiscitis coincides with the classic route of infection, even though, in recent series, direct inoculation has already predominated due to the increasing number of invasive spinal procedures [15,16].

Regardless of the route of infection, experts emphasize the importance of identifying the offending pathogen and its susceptibilities for the correct management of the disease [5,8,10]. The discovery of the etiologic agent is associated with better clinical outcomes [11]. In a retrospective study with 129

patients, Chong et al. [11] found a lower adverse outcomes rate (death or attributable readmission within two years) in patients with PS who obtained the etiologic agent to guide antibiotic therapy (Odds Ratio: 0.36; 95% CI: 0.13 - 0.99;  $p = 0.04$ ).

Considered the first test in the etiological diagnosis, blood cultures have a limited diagnostic capacity and are influenced by several conditions, such as previous use of antibiotics, the ease of culturing the pathogen, the concentration of bacteria in the bloodstream and the pathogenesis of the infection (hematogenous versus not hematogenous route) [5,10]. The rate of positive blood cultures found in this study (22.22%) reinforces this limitation and coincides with the rates reported in the literature (20 to 89%) [5,8,10,12,16–21].

With regards to the methods of spine biopsy, this single-center retrospective analysis showed that percutaneous CT-guided biopsy is a valuable tool and it can offer a high yield (73.33%) for microbiological diagnosis. Chew et al. [22] also verified a good performance of percutaneous CT-guided biopsies with positive culture rate of 91% ( $n = 39/43$ ). On the other hand, Sertic et al. [23], in a systematic review, found only a 33% of positive culture rate after analyzing 647 percutaneous biopsies in eleven studies. Methodological differences, such as biopsy technique, sample volume, specimen transfer methods, and culture techniques, can explain these variations.

In the medical reports, the traditional open surgical biopsy is considered the “gold standard” for etiological diagnosis [8, 23]. The direct visualization and the ease of obtaining more samples may explain its better performance [18, 24]. However, an open biopsy is usually performed in patients with a surgical indication, and therefore with a more extensive infectious process, which can generate a selection bias [18].

Our study showed no statistically significant difference in culture yield between percutaneous CT-guided biopsy and open surgical biopsy. This result emphasizes the role of image-guided diagnostic biopsy as the first spinal invasive diagnostic step in patients suspected of PS [5, 8, 10, 23]. Moreover,

this method has the advantage of being a safer and less morbidity procedure [5, 8, 10, 23].

In order to optimize microbiological diagnosis, after an initial negative image-guided biopsy, guidelines are favorable to obtaining a new attempt, which can be done by a second percutaneous biopsy, an endoscopic procedure, or an open surgical biopsy [10]. Although it lacks high-quality evidence, this practice seems to increase the chance of identifying the etiologic agent for appropriate antimicrobial therapy [5, 10, 17].

Regarding the etiology, as seen in other series [4, 11, 16, 25, 26], *Staphylococcus aureus* was the most prevalent etiological agent. The reason for its predominance is unclear, but virulence factors, such as protein A and coagulases, are believed to be responsible as they foster tissue adhesion and invasion [5, 27, 28]. Moreover, in this study, there was a trend, already mentioned by other authors [8,16, 29], of higher skin germ infections occurrence (*Staphylococcus* spp. coagulase-negative and *Cutibacterium acnes*) in spondylodiscitis by direct inoculation and higher enterobacteria infections (*Escherichia coli*) in hematogenous forms due to the dissemination of a urinary or gastrointestinal focus.

Another important finding was the presence of infections by multidrug-resistant bacteria in a significant percentage of cases. Patients with a history of alcoholism, hospitalizations or recent general surgery experienced a higher risk of acquiring these microorganisms. Along these lines, several authors have reported, in recent years, the increase of multidrug-resistant organisms [5, 15, 30, 31]. The finding of hospitalizations and invasive procedures as factors associated with these infections reflects the clinical burden of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria [32, 33]. Although less frequent, alcoholism has also been associated with multidrug-resistant infectious in non-cirrhotic individuals [34].

Regardless of the associated factors, it is recognized that PS caused by multidrug-resistant bacteria has a worse prognosis (higher risk of bacteremia and therapeutic failure), which emphasizes the importance of the etiological diagnosis [10, 31, 33]. Moreover, if empiric therapy is necessary, it

should be active against these agents, especially in the context of previous healthcare experience [10, 31, 33].

However, even after extensive etiological investigation, cases with negative cultures are common [2,14,16,23,35]. The proportion of negative bone cultures found in this study (n=11/50; 22%) coincides with the rates reported in the literature (21 to 41%) [2,14,16,23,35]. It is important to explain that, according to our laboratory routine, all biopsy specimens are sent to aerobic and anaerobic cultures, mycobacteria and fungal cultures. Possible factors involved in culture-negative spondylodiscitis include infections by low virulence bacteria or intracellular microorganisms, a biopsy of an unaffected area or inadequate microbiological processing [2,16,23,35].

About the effect of the previous use of antibiotics, in line with other studies, no significant negative influence was observed in culture yield [18,24]. Although specialists advise its suspension one to two weeks before the biopsy, the impact of previous use of antibiotics is still a matter of debate [5,10,23]. Therefore, the practice of postponing spine biopsy may not bring additional advantages in bacterial isolation with an eventual risk of clinical worsening in critical scenarios.

Another relevant data was the association between positive culture rate and a larger number of fragments sent for analysis. This result was similar to the study conducted by Gras et al. [17], in which an increase of 32.2% in positive culture rate was obtained when more than one sample was analyzed. Experts recommend, whenever possible, that two or more bone fragments should be sent for microbiological analysis to improve the culture yield [8,17].

Although the present study provides a comprehensive view of the microbiological diagnosis and the risk factors for PS caused by multidrug-resistant bacteria, some limitations can be observed. First, significant differences may not have been found by the relatively small size of the population. Besides, the retrospective analysis may have introduced information bias due to the loss of clinical data.

Other limitations include the lack of uniformity in the collection of spine samples and the clinical heterogeneity of the cohort concerning age and

pathophysiological subtypes. Additionally, this is a single-center study, and hence local microbial patterns should not be extrapolated to other institutions or regions. Therefore, national and prospective randomized studies are needed to enhance local data and identify evidence-based best practices for the management of this increasing infection.

## **Conclusions**

This study highlights the crucial role of spine biopsy in identifying the etiological agent responsible for PS. The percutaneous approaches guided by CT showed a good performance, similar to open surgical biopsies. The data also proves the importance of collecting more than one spine sample for microbiological analysis to improve its yielding.

Besides, a high proportion of spondylodiscitis due to multidrug-resistant microorganisms was found, especially in alcoholic patients or those who recently have undergone general surgeries or hospitalizations.

## **Acknowledgements**

We would like to thank our collaborative team from the Department of Radiology, Microbiology and Statistics of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, who provided a strong contribution to this work.

## **Authors' contributions**

Both authors contributed to the design and the implementation of this study, and also to the analysis of the results. The writing of the manuscript was provided by Guilherme José da Nóbrega Danda.

## **Conflicts of interest**

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K (2013) Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: A retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open* 3(3):e002412.
2. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT (2014) Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: A 14-year population-based study. *J Infect* 68(4): 313–320. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.11.011>.
3. Issa K, Diebo BG, Faloon M, Naziri Q, Pourtaheri S, Paulino CB, Emami A (2013) The epidemiology of vertebral osteomyelitis in the United States from 1998 to 2013. *Clin Spine Surg* 31(2):E102–108.
4. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debard A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D (2015) Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: An open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 385(9971):875–882.
5. Nickerson EK, Sinha R (2016) Vertebral osteomyelitis in adults: An update. *Br Med Bull* 117(1):121–138.
6. Lemaignan A, Ghout I, Dinh A, Gras G, Fantin B, Zarrouk V, Carlier R, Loret JE, Denes E, Greder A, Lescure FX, Boutoille D, Tattevin P, Issartel B, Cottier JP, Bernard L (2017) Characteristics of and risk factors for severe neurological deficit in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis. *Med (United States)* 96(21):e6387.
7. Kokabu T, Takahata M, Ishiguro N, Iwasaki N (2017) Long-term prognosis of hematogenous vertebral osteomyelitis : mortality, quality of life, and pain. *J Orthop Sci* 22(5):822–827.
8. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM (2010) Spondylodiscitis: Update on



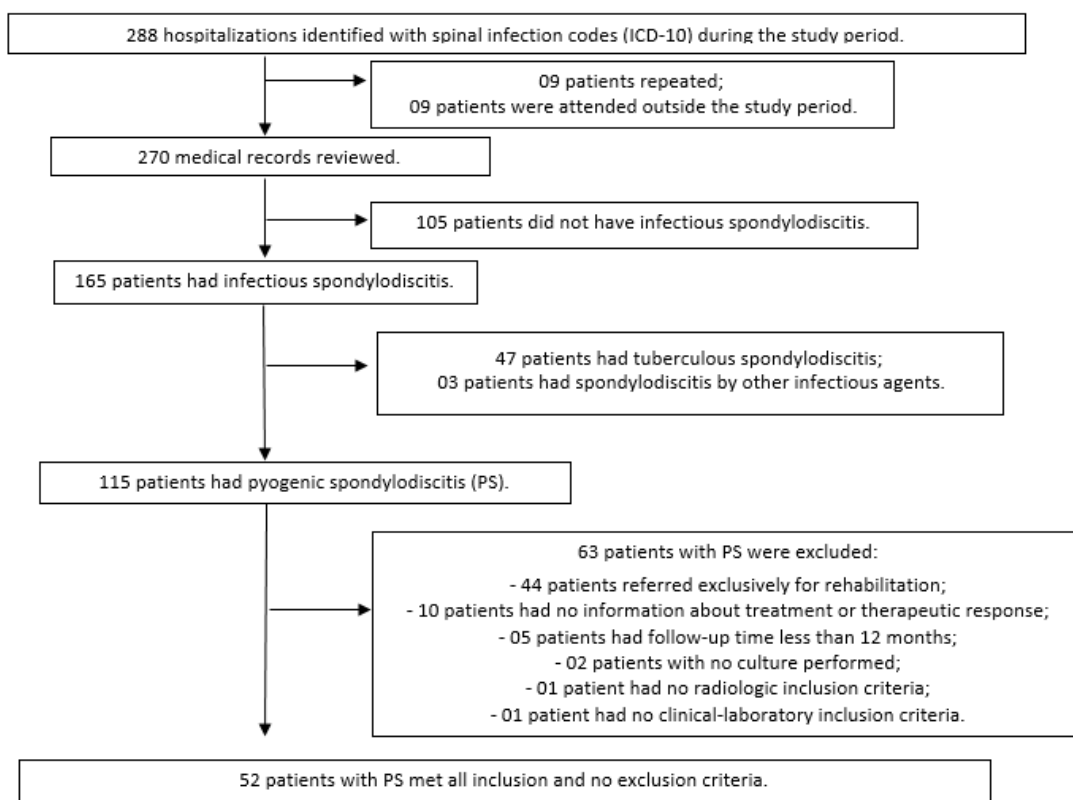
- diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 65(Supp 3):11–24.
9. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, Certo F, Thomé C, Tschugg A (2018) Management of spinal infection: A review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 160(3):487–496.
  10. Barbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM, Petermann GW, Osmon DR (2015) 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 61(6):e26–46.
  11. Chong BSW, Brereton CJ, Gordon A, Davis JS (2018) Epidemiology, microbiological diagnosis, and clinical outcomes in pyogenic vertebral osteomyelitis: A 10-year retrospective cohort study. *Open Forum Infect Dis (serial line)* 5(3):ofy037.
  12. Costa J, de Andrade N, Arcangelo J, Pedrosa C, Figueira P (2015) Espondilodiscite piogénica em adultos-diagnóstico e tratamento. *Rev Port Ortop e Traumatol* 23(3):225–235.
  13. Orso V, Serdeira A, Ziegler M, Zardo E (2015) Diagnostic difficulties in bacterial spondylodiscitis. *Coluna/Columna* 14(4):299–303.
  14. Mohamad G, Amritanand R, David KS, Krishnan V, Arockiaraj J (2019) Treatment strategy and outcomes in patients with hematogenous culture-negative pyogenic vertebral osteomyelitis. *Asian Spine J* 13(1):61–67.
  15. Jeong D, Lee H, Kwon Y (2015) Clinical value of procalcitonin in patients with spinal infection. *J Korean Neurosurg Soc* 58(3):271–275.
  16. Fantoni M, Treçarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, Di Meco E, Pola E (2012) Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16(SUPPL. 2):2–7.

17. Gras G, Buzele R, Parienti JJ, Debiais F, Dinh A, Dupon M, Roblot F, Mulleman D, Marcelli C, Michon J, Bernard L (2014) Microbiological diagnosis of vertebral osteomyelitis: Relevance of second percutaneous biopsy following initial negative biopsy and limited yield of post-biopsy blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(3):371– 375.
18. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK (2011) The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 52(7):867–872.
19. Queiroz JWM, Pereira PC de A, Figueiredo EG (2013) Espondilodiscite: revisão de literatura. *Arq Bras Neurocir* 32(4):230– 236.
20. Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R (2017) Spondylodiscitis: Diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 114:875–882.
21. Faleiro RM, Sales MA, Garcia LAO, Moraes VV de S, Fontoura RR, Mendonça BPCCK (2018) Spondylodiscitis with extensive spine involvement—Case Report. *Arq Bras Neurocir* 37:267– 274.
22. Chew FS, Kline MJ (2001) Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis. *Radiology* 218(1):211–214.
23. Sertic M, Parkes L, Mattiassi S, Pritzker K, Gardam M, Murphy K (2019) The efficacy of computed tomography-guided percutaneous spine biopsies in determining a causative organism in cases of suspected infection: A systematic review. *Can Assoc Radiol J* 70(1):96–103.
24. McNamara AL, Dickerson EC, Gomez-Hassan DM, Cinti SK, Srinivasan A (2017) Yield of image-guided needle biopsy for infectious discitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 38(10):2021– 2027.
25. Park K-H, Cho O-H, Lee JH, Park JS, Ryu KN, Park SY, Lee Y-M, Chong YP, Kim S-H, Lee S-O, Choi S-H, Bae I-G, Kim YS, Woo JH, Lee MS

- (2016) Optimal duration of antibiotic therapy in patients with hematogenous vertebral osteomyelitis at low risk and high risk of recurrence. *Clin Infect Dis* 62(10):1262–1269.
26. Meyer GPC, Gomes FCP, Lima ALLM, Cristante AF, Marcon RM, Lutaka AS, Oliveira RP, Filho TEPB (2011) Estudo retrospectivo das infecções pós-operatórias em cirurgia de coluna: Correlação com o número de limpezas cirúrgicas realizadas. *Coluna/Columna* 10(2):127–131.
  27. Murillo O, Grau I, Gomez-Junyent J, Cabrera C, Ribera A, Tubau F, Peña C, Ariza J, Pallares R (2018) Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection* 46(2):245–251.
  28. Park K-H, Cho OH, Jung M, Suk K-S, Lee JH, Park JS, Ryu KN, Kim S-H, Lee S-O, Choi S-H, Bae I-G, Kim YS, Woo JH, Lee MS (2014) Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *J Infect* 69(1):42–50.
  29. Sundaram VK, Doshi A (2016) Infections of the spine: A review of clinical and imaging findings. *Appl Radiol* 45(8):10–20.
  30. Graña D, Gutiérrez MI, Torres D, Perendones M, Dufrechou C (2014) Espondilodiscitis bacteriana inespecífica : Una afección con incidencia creciente. *Arch Med Interna* 36(2):55–59.
  31. Boody BS, Tarazona DA, Vaccaro AR (2018) Evaluation and management of pyogenic and tubercular spine infections. *Curr Rev Musculoskelet Med* 11:643–652.
  32. Lakhundi S, Zhang K (2018) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 31(4):e00020-18.
  33. Park K-H, Chong YP, Kim S-H, Lee S-O, Choi S-H, Lee MS, Jeong J-Y, Woo JH, Kim YS (2013) Clinical characteristics and therapeutic

outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 67(6):556–564.

34. Gustot T, Fernandez J, Szabo G, Albillos A, Louvet A, Jalan R, Moreau R, Moreno C (2017) Sepsis in alcohol-related liver disease. J Hepatol 67(5):1031–1050.
35. Lecouvet F, Irengue L, Vandercam B, Nzeusseu A, Hamels S, Gala JL (2004) The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. Arthritis Rheum 50(9):2985–2994.



**Figure 1.** *Flowchart* of the study selection process.

Table 1. Bacteria isolated in 41 patients with pyogenic spondylodiscitis (PS).

Etiological Agents*	Total (n=41)	PS with bacteria isolated		p-value#
		Hematogenous (n=23)	Direct inoculation (n=18)	
Monomicrobial infections				
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (48.78)	12 (52.17)	8 (44.44)	0.623
<i>Staphylococcus aureus</i> - MSSA <sup>1</sup>	14 (34.14)	10 (43.48)	4 (22.22)	0.154
<i>Staphylococcus aureus</i> - MRSA <sup>2</sup>	6 (14.63)	2 (8.70)	4 (22.22)	0.224
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (12.19)	1 (4.35)	4 (22.22)	0.083
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (4.87)	0 (0.00)	2 (11.11)	-----
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (2.43)	0 (0.00)	1 (5.56)	-----
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2.43)	1 (4.35)	0 (0.00)	-----
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (2.43)	0 (0.00)	1 (5.56)	-----
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (7.31)	2 (8.70)	1 (5.56)	0.702
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (7.31)	1 (4.35)	2 (11.11)	0.409
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – multidrug-resistant	2 (4.87)	0 (0.00)	2 (11.11)	-----
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – multisensitive strains	1 (2.43)	1 (4.35)	0 (0.00)	-----
<i>Escherichia coli</i>	2 (4.87)	2 (8.70)	0 (0.00)	0.200
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (4.87)	2 (8.70)	0 (0.00)	0.200
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (2.43)	1 (4.35)	0 (0.00)	0.370
<i>Cutibacterium acnes</i>	1(2.43)	0 (0.00)	1 (5.56)	0.252
<i>Salmonella</i> spp.	1 (2.43)	1 (4.35)	0 (0.00)	0.370
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2.43)	0 (0.00)	1 (5.56)	0.252
Polymicrobial infections				
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Escherichia coli</i> ESBL+ <sup>3</sup>	1 (2.43)	0 (0.00)	1(5.56)	-----
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+ <sup>3</sup>	1 (2.43)	1 (4.35)	0 (0.00)	-----

\* Values expressed as frequency (%). # p-value calculated using the Pearson's chi-square. 1. MSSA = Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. 2. MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 3. ESBL + = extended spectrum  $\beta$ -lactamase.

Table 2. Influence of the spinal biopsy techniques, the previous use of antibiotics and the number of spine samples collected on culture yield.

Variables*	Culture results (Specimens of the spine)		p-value #
	Positive (n = 39)	Negative (n = 11)	
Spinal biopsy techniques:			0.2706
Percutaneous CT <sup>1</sup> -guided biopsy only.	22 (73.33)	8 (26.67)	
Open surgical biopsy only.	15 (88.24)	2 (11.76)	
Percutaneous CT <sup>1</sup> -guided biopsy followed by open surgical biopsy.	0 (0.00)	1 (100.00)	
Percutaneous CT <sup>1</sup> -guided biopsies in different times.	1 (100.00)	0 (0.00)	
Open surgical biopsy followed by percutaneous CT <sup>1</sup> -guided biopsy.	1 (100.00)	0 (0.00)	
Previous use of antibiotics: <sup>2</sup>			0.4911
Yes.	15 (71.43)	6 (28.57)	
No.	24 (82.76)	5 (17.24)	
Numbers of spine samples collected.	2.90 ± 2.23 (1 – 12)	1.55 ± 0.93 (1 - 4)	0.0375

\* Values expressed as frequency (%) or mean ± standard deviation (minimum – maximum). # p-value calculated using the Pearson's chi-square or Mann-Whitney *U* tests. 1. CT = Computed tomography. 2. The median time of previous antibiotic exposure was six days before the biopsy.

Table 3. Factors associated with pyogenic spondylodiscitis (PS) caused by multidrug-resistant bacteria<sup>1</sup>.

Variables *	PS caused by multidrug-resistant bacteria		p-value <sup>#</sup>
	Yes - n (%)	No - n (%)	
<i>Diabetes mellitus</i>			1.0000
Yes	1 (16.67)	5 (83.33)	
No	9 (19.56)	37 (80.43)	
<i>Hypertension</i>			0.4856
Yes	5 (23.81)	16 (76.19)	
No	5 (16.13)	26 (83.87)	
<i>Smoking</i>			0.1091
Yes	3 (42.86)	4 (57.14)	
No	7 (15.56)	38 (84.44)	
<i>Alcoholism</i>			<b>0.0308</b>
Yes	4 (50.00)	4 (50.00)	
No	6 (13.64)	38 (86.36)	
<i>Intravenous drug abuser</i>			1.0000
Yes	0 (0.00)	1 (100.00)	
No	10 (19.61)	41 (80.39)	
<i>Spinal osteoarthritis</i>			0.2838
Yes	2 (9.52)	19 (90.48)	
No	8 (25.81)	23 (74.19)	
<i>Disc herniation</i>			0.4199
Yes	1 (7.69)	12 (92.31)	
No	9 (23.08)	30 (76.92)	
<i>Malignancy</i>			1.0000
Yes	0 (0.00)	1 (100.00)	
No	10 (19.61)	41 (80.39)	
<i>Use of immunosuppressive agents</i>			0.3430
Yes	0 (0.00)	6 (100.00)	
No	10 (21.74)	36 (78.26)	
<i>Previous antibiotic exposure</i>			0.5230
Yes	3 (14.29)	18 (85.71)	
No	7 (22.58)	24 (77.42)	
<i>Rheumatological disease</i>			1.0000
Yes	0 (0.00)	2 (100.00)	
No	10 (20.00)	40 (80.00)	



Table 3. Factors associated with pyogenic spondylodiscitis (PS) caused by multidrug-resistant bacteria<sup>1</sup> (continued).

Variables *	PS caused by multidrug-resistant bacteria		p-value#
	Yes - n (%)	No - n (%)	
End-stage renal disease			0.3389
Yes	1 (50.00)	1 (50.00)	
No	9 (18.00)	41 (82.00)	
Congestive heart failure			1.0000
Yes	0 (0.00)	1 (100.00)	
No	10 (19.61)	41 (80.39)	
Distant bacterial infections (last year)			0.1689
Yes	7 (26.92)	19 (73.08)	
No	3 (11.54)	23 (88.46)	
Viral hepatitis (B or C)			0.1852
Yes	1 (100.00)	0 (0.00)	
No	9 (17.65)	42 (82.35)	
Hospitalization in the last three years			<b>0.0216</b>
Yes	10 (27.03)	27 (72.97)	
No	0 (0.00)	15 (100.00)	
Surgery in the last three years (non-spinal)			<b>0.0499</b>
Yes	4 (44.44)	5 (55.56)	
No	6 (13.95)	37 (86.05)	
Invasive spinal procedures (last three years)			0.1689
Yes	7 (26.92)	19 (73.08)	
No	3 (11.54)	23 (88.46)	
Spondylodiscitis (pathophysiological classification)			0.0779
Hematogenous	3 (10.00)	27 (90.00)	
Direct inoculation	7 (31.82)	15 (68.18)	
Age (years)	47.70 ± 13.38	49.61 ± 18.86	0.9309

\* Values expressed as frequency (%) or mean ± standard deviation. # p-value calculated using the Pearson's chi-square/ Fisher's exact tests or Student's *t*-test. 1. Include: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n=6), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (n=2) and extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacteria (n=2).

### 5.3 Pyogenic Spondylodiscitis: Risk Factors for Therapeutic Failure and Recurrence.

**Background:** Despite the ongoing increase in the incidence of pyogenic spondylodiscitis (PS), many aspects of this infection remain unknown, especially in low- and middle-income countries. **Methods:** In order to evaluate the prognostic factors associated with therapeutic failure and recurrence in PS, a historical cohort study was conducted in a reference Brazilian hospital for diseases of the locomotor system and neurodevelopment. All patients with PS treated between January 1999 and December 2018 and followed for at least one year were included. PS was defined based on clinical, laboratory, and radiological criteria. Microbiological data and outcomes at the end of follow-up time were also collected and analyzed. **Results:** Fifty patients (mean age  $50.94 \pm 15.84$  years, men 76.00%) were included. After twelve months of follow-up, therapeutic failure was observed in 24.00% ( $n = 12$ ), recurrence in 18.00% ( $n = 09$ ), and residual symptoms in 50.00% (19/38) of patients who had been cured. No deaths were found. After multivariate analysis, therapeutic failure was associated with the prescription of antibiotic therapy before culture results ( $p = 0.0153$ ), spinal cord compression ( $p = 0.0053$ ), and sensory deficits ( $p = 0.0341$ ). Furthermore, recurrence was associated with previous non-spinal surgeries ( $p = 0.0350$ ) and spinal cord compression ( $p = 0.0447$ ). **Conclusions:** PS causes significant morbidity. The prognosis depends mainly on the clinical presentation at admission, especially when associated with spinal cord compression, which reinforces the importance of early diagnosis.

**Keywords:** Pyogenic Spondylodiscitis; Prognostic factors; Outcomes.

## **Introduction**

Pyogenic spondylodiscitis (PS) is a potentially fatal infectious disease with a high risk of chronic pain and permanent neurological deficits [1-4]. Although rare, its incidence has increased in recent decades, probably due to a combination of population aging with higher comorbidity burden, advances in diagnostic tools, and the growth of spine invasive procedures [1–4].

Nevertheless, the optimum management of this infection remains controversial, and serious clinical outcomes continue to be observed, mainly in patients with multiple comorbidities, advanced age, or disseminated infectious processes [2, 5–8].

Besides, there is a critical lack of information in the literature about the natural history, the long-term clinical outcomes, and the prognostic factors of this disease. There is also a significant gap in national data about this infection.

Therefore, the present study proposes to analyze the prognostic factors associated with therapeutic failure and recurrence in a cohort of patients with PS treated, between 1999 and 2018, at a quaternary reference center for diseases of the locomotor system and neurodevelopment in Brasília, Distrito Federal, Brazil.

## **Methods**

### ***Study design and population***

A historical cohort study was carried out involving patients with PS treated between January 1999 and December 2018 at the Sarah Brasília Hospital, which is one of the nine centers that compose the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals. The Sarah Brasília Hospital is a quaternary public hospital with 240 beds specialized in neurorehabilitation and treatment of locomotor system diseases.

Initially, all patients with infectious spondylodiscitis attending in the period of the study were selected from the hospital files (ICD-10: M46.2 / M 46.3 / M 46.4 / M 46.5 / M 49.0 / M 49.1 / M 49.2 / M 49.3). Then, the medical

records were analyzed and those with eligibility criteria (below) were enrolled in the study.

After that, the selected medical records were reviewed for social and demographic information, comorbidities, previous or concurrent infection, clinical features, laboratory, microbiological, and radiological data, treatment aspects, and clinical outcomes. These data were placed on a clinical research form.

### ***Inclusion and Exclusion Criteria***

All patients who presented with an initial episode of PS were included by the following criteria [9]:

- Clinical and Laboratory Criteria - two or more of the following: (a) back pain, (b) vertebral tenderness, (c) axillary temperature  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ , (d) serum C-reactive protein (CRP)  $> 0.5$  mg/dl or erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $> 15$  mm in the first hour or procalcitonin  $> 0.5$  ng/ml, (e) recent neurological symptoms (weakness or sensory deficits in the limbs or bladder or bowel dysfunction) **AND**;
- Radiological Criteria – the presence of destructive lesions in two or more adjacent vertebrae and in the intervertebral disc on nuclear magnetic resonance (NMR) or computed tomography (CT), suggesting infectious spondylodiscitis as reported by a specialist radiologist **AND**
- Therapeutic Criteria – antibiotic prescriptions by the attending physician.

Exclusion criteria were any of: (a) patients referred exclusively for rehabilitation program; (b) missing data in basic characteristics (e.g., comorbidities and laboratory findings); (c) follow-up period less than 12 months; (d) confirmation of alternative diagnosis (e.g., myeloma); (e) spondylodiscitis caused by other infectious agents; (f) treatment or follow-up notes not available; (g) incomplete antibiotic course of treatment.

## **Definitions**

Recurrence was defined when the patient experienced recurrent signs and symptoms (back pain, fever, new neurologic manifestations, leukocytosis or an increase in CRP or ESR or procalcitonin values) between the end of initial treatment and 12 months of clinical follow-up, requiring a new course of antibiotic therapy or unplanned surgery [10].

Therapeutic failure at one-year was defined as the persistence of signs and symptoms with high serum CRP ( $> 0.5$  mg/dl) in the first medical evaluation after 12 months of initial treatment ending [11]. In this evaluation, the persistence of signs and symptoms with serum CRP  $\leq 0.5$  mg/dl was considered cured but with sequelae (residual symptoms).

PS was classified by: (a) direct inoculation when associated with an invasive procedure or trauma of the spine before clinical manifestations; (b) contiguous route when the infection spread from an infected adjacent tissue; (c) hematogenous route in the absence of an invasive procedure or trauma of the spine or contiguous focus of infection before clinical manifestations.

The causative organism was determined by the isolation of the bacteria in blood or vertebral biopsy (bone or intervertebral disc) cultures. Regarding skin bacteria, such as coagulase-negative *Staphylococcus* spp. or *Cutibacterium acnes*, a minimum of two different bacterial cultures yielding the same pathogen was required.

## **Statistical analysis**

All data were stored in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Washington, USA) and statistical analyses were conducted using the statistical software SAS 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA). Initially, an exploratory analysis was carried out to obtain the patient's baseline characteristics. Then, categorical variables were compared using the Pearson's chi-square tests or Fisher's exact tests. Continuous variables were compared using the Student's *t*-test (variables normally distributed) or Mann-Whitney *U* tests (variables not normally distributed).

The Poisson regression model with robust variance estimation and the Cox regression model were applied to assess the risk factors associated with therapeutic failure and recurrence, respectively.

The analysis took place in two stages: bivariate and multivariate. Firstly, Poisson or Cox simple regression models were adjusted for each independent variable. Those in which the *p*-value was less than 0.20 were included in a stepwise multivariate model (backward elimination). The adjustments to these variables were performed. At each step, the variable with the least influence was excluded, and the analyze was repeated until all remaining variables have a significant influence on the outcome. The risk rates and their 95% confidence intervals were also calculated. Differences were considered significant when the *p*-value was below 0.05.

## Results

From January 1999 until December 2018, 288 hospitalizations with compatible codes (ICD-10) of infectious spondylodiscitis were identified. Of those, 50 patients were included (Figure 01). Table 01 shows the characteristics of the study population.

The hospital length of stay (mean  $\pm$  standard deviation) was  $55.88 \pm 31.22$  days. After hospital discharge, a mean of  $4.94 \pm 1.55$  consultations per patient was carried out until the end of the follow-up ( $13.56 \pm 1.52$  months).

During the study period, nine (18.00%) patients experienced a recurrence. Of those, the majority did not meet the cure criteria ( $n = 08/09$ ; 88.89%). Recurrence occurred particularly in the first six months ( $n = 06/09$ ; 66.67%; mean =  $178.66 \pm 95.41$  days) and its microbiological confirmation was obtained in seven (77.78%) patients, all caused by the same original bacteria.

In total, after a one-year follow-up, 12 (24.00%) experienced therapeutic failure. Among those who were cured ( $n = 38$ ), 19 (50.00%) had residual symptoms, such as pain or neurological symptoms. No death was registered.

With regards to therapeutic failure, on bivariate analysis, the following variables exhibited a *p*-value  $< 0.20$  and were included in multiple model: time

to diagnosis, alcoholism, recent non-spinal surgeries, spondylodiscitis by direct inoculation route, spinal cord compression, number of affected vertebrae, use of antibiotic therapy before culture results, total treatment time, multidrug-resistant infections, and the presence of sensory. On multivariate analysis, antibiotic therapy before culture results, spinal cord compression, and sensory deficits were independently associated with therapeutic failure (Table 02 / Appendix 01).

Additionally, the predictors of recurrence on bivariate analysis were age, hypertension, previous non-spinal surgeries, spinal cord compression, multidrug-resistance infections, and ESR > 15 mm in the first hour. Multivariate analysis indicated that previous non-spinal surgeries and spinal cord compression were independent risk factors for recurrence (Table 03 / Appendix 02).

It is interesting to note that, of eight patients who had a history of previous non-spinal surgeries, 04 (50.00%) experienced a recurrence of spondylodiscitis. The reasons for surgery in these four cases were related to the treatment of chronic infections (osteomyelitis: 03; lung abscess: 01). Except in one case (without primary culture), a concordance of the etiological agent between the two infection foci was observed.

Furthermore, no significant difference in PS recurrence or therapeutic failure was found according to the etiological agent, affected spine segment, or treatment modalities (surgical *versus* nonsurgical) (Table 04).

## **Discussion**

PS is recognized as a challenging disease with potentially devastating clinical consequences [2,4,9]. To the authors' knowledge, this is one of the largest cohort of PS in a Brazilian setting and the only one that evaluated factors associated with therapeutic failure and recurrence.

In keeping with the literature, the majority of the patients were middle-aged or elderly men [1,11]. Other findings also described in previous studies included back pain in nearly all cases [4,10,12], fever in only about one-third

of patients [10], an increase in systemic inflammatory markers as a common feature [5,10], and the predominance of *Staphylococcus aureus* among the causative agents [4,11 – 15].

Despite no deaths, our data showed that PS is associated with poor clinical outcomes. Furthermore, antibiotic therapy required before culture results, spinal cord compression, and sensory deficits were independently associated with therapeutic failure, whereas previous non-spinal surgeries and spinal cord compression were independently associated with recurrence.

In the literature, few studies report on prognostic factors associated with therapeutic failure or recurrence. Besides, the outcomes definitions related to PS are not well standardized, which makes it difficult to compare the studies. According to Berbari et al. [5], the most specific measure for these outcomes is microbiologically confirmed persistent or recurrence infection. However, like other studies [8, 10, 11], we adopted the definitions based upon the clinical status and the systemic inflammatory markers. Despite reflecting clinical practices, these criteria may lead to overestimation of the outcomes.

With regards to therapeutic failure, a cohort study conducted by Graeff et al. [16] found a treatment failure rate of 29%, which was slightly higher than our data. The authors also noted that *diabetes mellitus*, current other osteomyelitis, fever, and epidural abscess were independently associated with treatment failure [16]. On the other hand, in 2015, a randomized controlled trial published by Bernard *et al.* [11] revealed a 9.1% treatment failure rate and showed that patients aged 75 years or older and those with *Staphylococcus aureus* infection were at higher risk of therapeutic failure.

Other variables associated with therapeutic failure reported by other authors included higher CRP levels, history of previous spinal surgery, sepsis, MRSA infections, longer duration of symptoms before the diagnosis, intravenous drug use, and recurrent bloodstream infection [5, 17, 18, 19].

Differently, our study identified three new factors associated with therapeutic failure: spinal cord compression, sensory deficit, and antibiotic therapy required before culture results. The literature highlights the role of neurologic deficits and spinal cord compression as emergency medical



conditions associated with poor functional outcomes [5, 20]. We hypothesized that these factors may also decrease the chances of eradicating the infection by the possible extensive area of necrosis associated. Alternatively, it may be a marker for an advanced infectious process or increased organism virulence.

Moreover, our data showed that patients who required antibiotic therapy before culture results had a higher risk of therapeutic failure. In the management of PS, it is widely recognized that, except in life-threatening conditions (hemodynamic instability, sepsis, severe neurologic symptoms), the antimicrobial therapy should be initiated only after the microbiologic diagnosis [5, 21, 22]. Thus, this association may just reflect a more severe clinical condition and also supports the recommendation to not use empiric antimicrobial treatment for non-critical PS patients before culture results [5].

In this line, Sertic et al. [22] emphasize the importance of definitive antimicrobial therapy based on microbiologic diagnosis to reduce costs, adverse events, and the emergence of multidrug-resistant infections. The antibiotic selections should be based mainly on the sensitivity of the bacteria and on its ability to penetrate bone [5, 20]. Following previous studies [11, 23] and American guidelines [5], vancomycin associated with quinolones or third- or fourth-generation cephalosporin are the most commonly empirical regimens used in our institution and, for targeted therapy, whenever possible, quinolones (alone or with rifampicin) are the antimicrobial drug of choice.

In this study, the rate of recurrence was 18.00%, which has been reported up to 32.00% in other studies [10, 20, 24 - 26]. As observed in therapeutic failure, spinal cord compression was also a risk factor for recurrence in our cohort. The previous reasons for higher therapeutic failure rate in patients with spinal cord compression may also explain the higher incidence of recurrence in this condition and highlight the relevance of spinal cord compression as a prognostic factor.

Another relevant finding was the association of previous non-spinal surgeries with recurrence. In the majority of cases, these surgeries involved patients with a chronic infection condition, such as osteomyelitis. Graeff et al. [16] reported that patients with PS who have an additional site of osteomyelitis

have at least one extra focus of infection. We hypothesized that the eventual persistence of this focus may contribute to recurrent bacteremia and increases the chance for recurrent spondylodiscitis.

In contrast to our results, previous studies reported different risk factors for recurrence. In a historical cohort of 314 patients with hematogenous vertebral osteomyelitis, Park et al. [8] found that MRSA infection, undrained paravertebral/psoas abscesses, and end-stage renal disease were independent risk factors for recurrence. Foreman et al. [27] also identified a higher recurrence rate in patients with high CRP at admission (>10.1 mg/dl). Other risk factors reported in the literature for recurrence included recurrent bloodstream infection, endocarditis, rheumatoid arthritis, epidural abscess, corticosteroid treatment, and cutaneous fistulas [20, 28, 29].

With regards to the duration of antibiotic treatment, our data revealed no clinical advantage with a prolonged course of antimicrobial (> 8 weeks). This finding is consistent with the study conducted by Bernard et al. [11] that found no inferiority of a short treatment regimen (6 weeks) as compared to a long treatment regimen (12 weeks) concerning the proportion of cured at one year. However, patients at high risk of recurrence may benefit from a prolonged duration of antibiotic therapy ( $\geq 8$  weeks) [8].

Moreover, in line with Park et al. [30], our findings showed no relevant differences in clinical outcomes between spondylodiscitis due to gram-negative bacteria and *Staphylococcus aureus*. Additionally, following previous reports [3, 31], no significant effect on treatment outcomes was observed between PS with and without organism isolation. Although these results do not contradict the relevance of microbiologic diagnosis, they reveal that antibiotic therapy may be effective in eradicating infection even without identifying the causative organism [31].

Several limitations of this study need to be acknowledged. The small number of participants may have reduced the power of the results. Furthermore, as with all retrospective studies, incomplete data may have introduced information bias. Besides, unrecognized bias may have been developed by the loss of some patients, the heterogeneity of the cohort

(concerning age and pathophysiological subtypes), and the lack of uniformity in treatment regimen. An underestimation of mortality may also have occurred by the fact that only “likely survivors” are referred to rehabilitation centers. Finally, as a single-center study, microbial patterns and clinical features may not be generalizable to other regions.

## **Conclusions**

Our data indicated that, in a Brazilian setting, PS is associated with significant morbidity, including a high risk of therapeutic failure, recurrence, and sequelae. Long-term prognosis depends mainly on the stage of the infection on admission and its neurological repercussions. In particular, the presence of spinal cord compression showed to be a relevant prognostic factor for both therapeutic failure and recurrence. These findings need to be corroborated in large prospective studies.

**Acknowledgements:** We would like to thank our collaborative team from the Department of Radiology, Microbiology and Statistics of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, who provided a strong contribution to this work.

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies.

## ***Ethical statement***

The present study was submitted to and approved by the Human Research Ethics Committee of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals under protocol CAAE: 19249219.0.0000.0022.

**Declarations of interest:** None.

## References

1. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open* **2013**;3(3):e002412.
2. Issa K, Diebo BG, Faloon M, et al. The Epidemiology of vertebral osteomyelitis in the United States from 1998 to 2013. *Clin spine Surg* **2018**;31(2):E102–8.
3. Lora-tamayo J, Euba G, Narváez JA, et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis : the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum* **2011**;41(2):247–55.
4. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: a 14-year population-based study. *J Infect* **2014**;68(4):313–20.
5. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* **2015**;61(6):e26–46.
6. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GM V, Certo F, Thomé C, Tschugg A. Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* **2018**;160(3):487–96.
7. Boody BS, Tarazona DA, Vaccaro AR. Evaluation and management of pyogenic and tubercular spine infections. *Curr Rev Musculoskelet Med* **2018**;11:643–52.
8. Park K-H, Cho OH, Lee JH, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in patients with hematogenous vertebral osteomyelitis at low risk and high risk of recurrence. *Clin Infect Dis* **2016**;62(10):1262–9.
9. Chong BSW, Brereton CJ, Gordon A, Davis JS. Epidemiology,

microbiological diagnosis, and clinical outcomes in pyogenic vertebral osteomyelitis: a 10-year retrospective cohort study. *Open Forum Infectious Diseases* **2018**;5(3):ofy037.

10. Li Y Da, Wong CB, Tsai TT, et al. Appropriate duration of post-surgical intravenous antibiotic therapy for pyogenic spondylodiscitis. *BMC Infect Dis* **2018**;18(1):468–76.

11. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* **2015**;385(9971):875–82.

12. Okay G, Akkoyunlu Y, Bolukcu S, Durdu B, Hakyemez IN, Koc MM. Analysis of infectious spondylodiscitis: 7-years data. *Pak J Med Sci* **2018**;34(6):1445–51.

13. Widdrington JD, Emmerson I, Cullinan M, et al. Pyogenic spondylodiscitis: risk factors for adverse clinical outcome in routine clinical practice. *Med Sci* **2018**;6(4):96–107.

14. Meyer GPC, Gomes FCP, Lima ALLM, et al. Retrospective study of post-operative infections in spine surgery: correlation with the number of surgical debridement performed. *Coluna/Columna* **2011**;10(2):127–31.

15. Leal FSCB, De Tella OI, Bonatelli A de PF, Herculano MA, Aguiar PH. Espondilodiscites septicas: diagnostico e tratamento. *Arq Neuropsiquiatr* **2003**;61(3 B):829–35.

16. Graeff JJ De, Pereira NRP, Wulfftenpalthe OD Van, Nelson SB, Schwab JH. Prognostic factors for failure of antibiotic treatment in patients with osteomyelitis of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)* **2017**;42(17):1339–46.

17. Kim J, Kim Y-S, Peck KR, et al. Outcome of culture-negative pyogenic vertebral osteomyelitis: comparison with microbiologically confirmed pyogenic vertebral osteomyelitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **2014**; 44(2): 246 – 52.

18. Kim UJ, Bae JY, Kim S-E, et al. Comparison of pyogenic postoperative and native vertebral osteomyelitis. *Spine Journal* **2019**; 19(5): 880 – 87.
19. Gupta A, Kowalski TJ, Osmon DR, et al. Long-term outcome of pyogenic vertebral osteomyelitis: a cohort study of 260 patients. *Open Forum Infectious Diseases* **2014**; 1(3): ofu 107.
20. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* **2010**;65(Supp 3):11–24.
21. Sousa L, Moura D, Vieira VF, Cunha ST, Santos J. An atypical spondylodiscitis: case report. *Rev da Soc Bras Clínica Médica* **2015**;13(4):266–8.
22. Sertic M, Parkes L, Mattiassi S, Pritzker K, Gardam M, Murphy K. The efficacy of computed tomography-guided percutaneous spine biopsies in determining a causative organism in cases of suspected infection: a systematic review. *Can Assoc Radiol J* **2019**;70(1):96–103.
23. Viale P, Furlanut M, Scudeller L, et al. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* **2009**;33(4):379–82.
24. Faleiro RM, Sales MA, Garcia LAO, Moraes VV de S, Fontoura RR, Mendonça BPCCK. Spondylodiscitis with extensive spine involvement—case report. *Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg* **2018**;37(03):267–74.
25. Queiroz JWM, Pereira PC de A, Figueiredo EG. Espondilodiscite: revisão de literatura. *Arq Bras Neurocir* **2013**;32(4):230–6.
26. Rutges JPHJ, Kempen DH, van Dijk M, Oner FC. Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: a systematic literature review. *Eur Spine J* **2016**;25:983–99.
27. Foreman SC, Schwaiger BJ, Meyer B, Gersing AS, Zimmer C, Gempt J, Kirschke JS. Computed tomography and magnetic resonance imaging

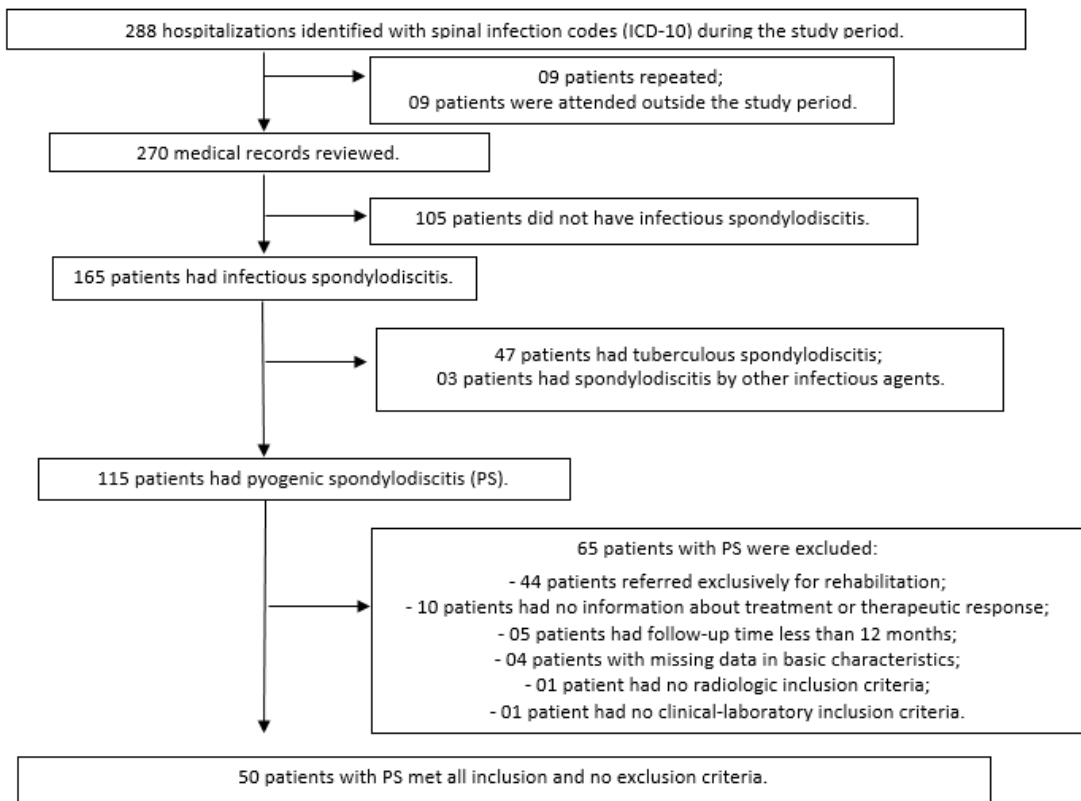
parameters associated with poor clinical outcome in spondylodiscitis. *World Neurosurgery* **2017**; 104: 919-926.e.2.

28. Cordero-Delgado DA, Moheno-Gallardo AJ, Torres-González R, Mata-Hernández A, Elizalde-Martínez E, Pérez-Atanasio JM. Evidencia y recomendación del tratamiento antimicrobiano empírico en espondilodiscitis piógena: revisión sistemática. *Rev Médica del Inst Mex Seguro Soc* **2017**;55(Supl 1):S6-13.

29. Nickerson EK, Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: an update. *Br Med Bull* **2016**;117(1):121–38.

30. Park K-H, Cho OH, Jung M, et al. Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *J Infect* **2014**;69(1):42–50.

31. Tachibana T, Moriyama T, Maruo K, Inoue S, Yoshiya S. Therapeutic impact of organism isolation in management of patients with pyogenic vertebral osteomyelitis. *Springerplus* **2014**;3(62).



**Figure 1.** *Flowchart* of the study selection process



Table 01. Baseline characteristics of the 50 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Characteristics	Values *
Age (years) <sup>1</sup>	50.94 ± 15.84
Sex	
Male	38 (76.00)
Female	12 (24.00)
Body Mass Index (BMI) (Kg/m <sup>2</sup> )	25.73 ± 5.32
Diagnostic delay (months)	6.32 ± 5.27
Clinical manifestations	
Back pain	48 (96.00)
Fever	16 (32.00)
Weight loss	20 (40.00)
Neurological signs or symptoms	29 (58.00)
Radicular pain	18 (36.00)
Neurological deficit (motor or sensory)	11 (22.00)
Spinal deformities	7 (14.00)
Risk factors <sup>2</sup>	
<i>Diabetes mellitus</i>	6 (12.00)
Hypertension	21 (42.00)
Smoking	7 (14.00)
Alcoholism	8 (16.00)
Disc herniation	13 (26.00)
Spinal osteoarthritis	21 (42.00)
Rheumatological disease	2 (4.00)
Use of immunosuppressive agents	6 (12.00)
Distant bacterial infections (last year)	24 (48.00)
Hospitalization in the last three years	34 (68.00)
Invasive spinal procedures (last three years)	24 (48.00)
Surgery in the last three years (non-spinal)	8 (16.00)
Pathophysiological classification <sup>3</sup>	
Hematogenous spondylodiscitis	29 (58.00)
Spondylodiscitis by direct inoculation	21 (42.00)
Laboratory findings at admission	
Hemoglobin < 12 g/dl	17 (34.00)
Leukocytosis > 12,000 cells/mm <sup>3</sup>	4 (8.00)
ESR <sup>4</sup> > 15 mm in the first hour	44 (88.00)
C-reactive protein > 0.5 mg/dl	44 (88.00)
Spine segments	
Cervical	2 (4.00)
Thoracic	9 (18.00)
Thoracolumbar	4 (8.00)
Lumbar	21 (42.00)
Lumbosacral	14 (28.00)
Number of vertebrae affected	
2 vertebrae	40 (80.00)
More than 2 vertebrae	10 (20.00)

Table 01. Baseline characteristics of the 50 patients with pyogenic spondylodiscitis (*continued*).

Characteristics	Values *
Imaging findings	
Psoas abscess	1 (2.00)
Paravertebral abscess	8 (16.00)
Epidural abscess	5 (10.00)
Paravertebral phlegmon	9 (18.00)
Epidural phlegmon	4 (8.00)
Spinal cord compression	8 (16.00)
Cauda equina compression	2 (4.00)
Etiological agents	
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (38.00)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	5 (10.00)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (6.00)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (4.00)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8.00)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (6.00)
Other bacteria	3 (6.00)
Negative culture	9 (18.00)
Culture not performed	2 (4.00)
Treatment modalities	
Nonsurgical	33 (66.00)
Surgical	17 (34.00)
Use of orthoses	38 (76.00)
Type of antibiotic therapy	
Exclusively empiric therapy	11 (22.00)
Exclusively definitive therapy based on microbiology results	28 (56.00)
Empiric followed by definitive therapy based on microbiology results	11 (22.00)
Antimicrobial treatment time (weeks)	
Intravenous	5.07 ± 2.49
Oral	4.44 ± 2.89
Total	9.33 ± 3.08

\* Values expressed as mean ± standard deviation or frequency (%). 1. Only two patients (4.00%) were under 18 years of age. 2. Malignancy, intravenous drug abuser, end-stage renal disease, congestive heart failure, hepatitis C virus, and previous tuberculosis were reported only once each (2.00%). 3. There was no record of spondylodiscitis by a contiguous focus of infection. 4. Erythrocyte sedimentation rate.

Table 02. Univariate and multivariate analyses of risk factors for therapeutic failure at one-year after initial treatment among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Variables	Risk Relative (RR)		RR Adjusted	
	RR (95 % CI)	p-value	RR (95% IC)	p-value
Diagnostic delay > 6 months	1.93 (0.71 – 5.26)	0.1967	2.23 (0.50 – 9.89)	0.2923
Alcoholism	2.62 (1.03 – 6.67)	0.0424	1.99 (0.54 – 7.34)	0.3037
Surgery in the last three years (non-spinal)	2.62 (1.03 – 6.67)	0.0424	1.30 (0.22 – 7.73)	0.7755
Spondylodiscitis (pathophysiological classification)		0.0605		0.2328
Direct inoculation	2.76 (0.96 – 7.98)	0.0605	2.29 (0.59 – 8.91)	0.2328
Hematogenous	1	-	1	-
Spinal cord compression (imaging evaluation)	3.75 (1.58 – 8.89)	0.0027	5.27 (1.64 – 16.95)	<b>0.0053</b>
More than two vertebrae affected	2.86 (1.14 – 7.13)	0.0245	2.14 (0.46 – 9.98)	0.3303
Type of antibiotic therapy		0.1343		<b>0.0260</b>
Exclusively empiric therapy	0.42 (0.06 – 3.13)	0.4005	1.05 (0.11 – 9.80)	0.9688
Exclusively definitive therapy based on microbiology results	1	-	1	-
Empiric followed by definitive therapy based on microbiology results	2.12 (0.81 – 5.54)	0.1248	3.82 (1.29 – 11.27)	<b>0.0153</b>
Sensory deficit at admission	2.27 (0.86 – 5.88)	0.0925	4.76 (1.12 – 20.17)	<b>0.0341</b>
Total antimicrobial treatment time > 8 weeks	2.35 (0.81 – 6.80)	0.1158	1.90 (0.43 – 8.37)	0.3963
Pyogenic spondylodiscitis caused by multidrug-resistant bacteria <sup>1</sup>	4.00 (1.63 – 9.78)	0.0024	0.97 (0.23 – 4.04)	0.9666

1. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n= 06), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (n= 02) and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacteria (n= 02).

Table 03. Univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence during one-year follow-up after initial treatment among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Variables	Hazard Ratio (HR)		HR Adjusted	
	HR (95 % IC)	p-value	HR (95 % IC)	p-value
Age $\geq$ 60 years old	5.44 (0.67 – 43.86)	0.1119	3.55 (0.27 – 46.62)	0.3347
Hypertension	3.40 (0.75 – 15.38)	0.1120	2.28 (0.39 – 13.44)	0.3607
Non-spinal surgeries in the last three years	9.35 (1.71 – 51.11)	<b>0.0099</b>	5.74 (1.00 – 34.37)	<b>0.0350</b>
Erythrocyte sedimentation rate > 15 mm in the first hour at admission	4.45 (0.47 – 42.28)	0.1934	3.93 (0.21 – 72.27)	0.3573
Spinal cord compression (imaging evaluation)	5.94 (1.56 – 22.57)	<b>0.0089</b>	3.83 (1.00 – 15.97)	<b>0.0447</b>
Pyogenic spondylodiscitis caused by multidrug-resistant bacteria <sup>1</sup>	2.67 (0.66 – 10.82)	0.1693	0.38 (0.03 – 4.32)	0.4346

1. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n= 06), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (n= 02) and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacteria (n= 02).

Table 04 – Therapeutic failure and recurrence according to the etiological agent, affected spine segment, and treatment modalities among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Variables*	Therapeutic failure (n = 12)		Recurrence (n = 9)	
	Number of cases / Total (%)	p-value **	Number of cases / Total (%)	p-value**
Etiological Agent <sup>1</sup>		0.2088		0.2141
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 / 19 (26.32)		6 / 19 (31.58)	
Other Gram-positive	2 / 10 (20.00)		1 / 10 (10.00)	
Gram-negative	4 / 10 (40.00)		2 / 10 (20.00)	
Negative culture	0 / 9 (0.00)		0 / 9 (0.00)	
No culture collected	1 / 2 (50.00)		0 / 2 (0.00)	
Spine segments		0.305		0.406
Cervical	1 / 2 (50.00)		1 / 2 (50.00)	
Thoracic	3 / 9 (33.33)		2 / 9 (22.22)	
Thoracolumbar	2 / 4 (50.00)		1 / 4 (25.00)	
Lumbar	5 / 21 (23.81)		5 / 21 (23.81)	
Lumbosacral	1 / 14 (7.14)		0 / 14 (0.00)	
Treatment modalities		0.294		0.465
Nonsurgical	6 / 33 (18.18)		5 / 33 (15.15)	
Surgical	6 / 17 (35.29)		4 / 17 (23.53)	

\* Values expressed as frequency (%). \*\* p-value calculated using the Pearson's chi-square / Fisher's exact tests. 1. The rate of positive blood cultures was 23.53% (4/17) and positive spine cultures was 78.72% (37/47).

## Supplementary Data

Appendix 01. Univariate and multivariate analyses of risk factors for therapeutic failure at one-year after initial treatment among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Variables	Risk Relative (RR)		RR Adjusted	
	RR (95 % IC)	p-value	RR (95% IC)	p-value
Age $\geq$ 60 years old	0.54 (0.17; 1.76)	0.3098	-	-
Female sex	1.06 (0.34; 3.28)	0.9256	-	-
Neurological manifestations at admission		0.6511	-	-
Radicular pain	1	-	-	-
None	1.58 (0.44; 5.67)	0.4836	-	-
Neurological deficit	1.85 (0.49; 6.88)	0.3612	-	-
Sensory deficit at admission	2.27 (0.86; 5.88)	0.0925	4.76 (1.12; 20.17)	0.0341
Diagnostic delay > 6 months	1.93 (0.71; 5.26)	0.1967	2.23 (0.50; 9.89)	0.2923
AISA <sup>1</sup> < E	1.58 (0.58; 4.35)	0.3723	-	-
<i>Diabetes mellitus</i>	1.47 (0.42; 5.15)	0.5500	-	-
Hypertension	0.69 (0.24; 1.99)	0.4938	-	-
Smoking	1.23 (0.34; 4.47)	0.7547	-	-
Alcoholism	2.62 (1.03; 6.67)	0.0424	1.99 (0.54; 7.34)	0.3037
Spinal osteoarthritis	0.69 (0.24; 1.99)	0.4938	-	-
Disc herniation	1.42 (0.51; 3.95)	0.4980	-	-
Use of immunosuppressive agentes	0.67 (0.10; 4.29)	0.6694	-	-
Rheumatological disease	2.18 (0.50; 9.58)	0.3015	-	-
Distant bacterial infections (last year)	1.52 (0.55; 4.14)	0.4164	-	-
Surgery in the last three years (non-spinal)	2.62 (1.03; 6.67)	0.0424	1.30 (0.22; 7.73)	0.7755
Spondylodiscitis (pathophysiological classification)		0.0605		0.2328
Direct inoculation	2.76 (0.96; 7.98)	0.0605	2.29 (0.59; 8.91)	0.2328
Hematogenous	1	-	1	-
High erythrocyte sedimentation rate values at admission <sup>2</sup>	1.50 (0.23; 9.64)	0.6694	-	-
Erythrocyte sedimentation rate > 30 mm in the first hour at admission	2.35 (0.58; 9.51)	0.2300	-	-
C-reactive protein > 0.8mg/dl at admission	2.75 (0.40; 18.87)	0.3033	-	-

Appendix 01. Univariate and multivariate analyses of risk factors for therapeutic failure at one-year after initial treatment among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis (*continued*).

Variables	Risk Relative (RR)		RR Adjusted	
	RR (95 % IC)	p-value	RR (95% IC)	p-value
Local infectious complications in imagine studies <sup>3</sup>	1.85 (0.64; 5.35)	0.2589	-	-
Epidural phlegmon	1.04 (0.38;10.01)	0.9610	-	-
Paravertebral phlegmon	1.52 (0.51;4.51)	0.4690	-	-
Paravertebral abscess	0.48 (0.07; 3.20)	0.4460	-	-
Spinal cord compression (imaging evaluation)	3.75 (1.58; 8.89)	0.0027	5.27 (1.64; 16.95)	0.0053
More than two vertebrae affected	2.86 (1.14; 7.13)	0.0245	2.14 (0.46; 9.98)	0.3303
Type of antibiotic therapy		0.1343		0.0260
Exclusively empiric therapy	0.42 (0.06; 3.13)	0.4005	1.05 (0.11; 9.80)	0.9688
Exclusively definitive therapy based on microbiology results	1	-	1	-
Empiric followed by definitive therapy based on microbiology results	2.12 (0.81; 5.54)	0.1248	3.82 (1.29; 11.27)	0.0153
Total antimicrobial treatment time > 8 weeks	2.35 (0.81; 6.80)	0.1158	1.90 (0.43; 8.37)	0.3963
Use of orthoses	1.58 (0.40; 6.23)	0.5142	-	-
Hospital length of stay > 45 days	1.40 (0.51; 3.82)	0.5116	-	-
Pyogenic spondylodiscitis caused by multidrug-resistant bacteria <sup>4</sup>	4.00 (1.63; 9.78)	0.0024	0.97 (0.23; 4.04)	0.9666

1. AISA = American Spinal Injury Association - classification of spinal cord injury based on its severity (A-complete injury; B-D - incomplete injuries; E - normal function). 2. Values > 15 mm in the first hour. 3. Include the presence of one of the following: phlegmon or abscess paravertebral or epidural, psoas abscess, arachnoiditis, medullar compression, cauda equina compression. All patients with epidural abscess were cured after a one-year follow-up. 4. Include: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n= 06), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (n= 02) and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacteria (n= 02).

Appendix 02. Univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence during one-year follow-up after initial treatment among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis.

Variables	Hazard Ratio (HR)		HR Adjusted	
	HR (95 % IC)	p-value	HR (95 % IC)	p-value
Age $\geq$ 60 years old	5.44 (0.67; 43.86)	0.1119	3.55 (0.27; 46.62)	0.3347
Female sex	0.96 (0.20; 4.66)	0.9573	-	-
Neurological manifestations at admission		0.7261	-	-
Radicular pain	1	-	-	-
None	2.00 (0.36; 11.20)	0.4280	-	-
Neurological deficit	1.48 (0.23; 9.33)	0.6753	-	-
Sensory deficit at admission	1.26 (0.30; 5.38)	0.7533	-	-
Diagnostic delay > 6 months	2.23 (0.55; 9.06)	0.2611	-	-
AISA <sup>1</sup> < E	1.00 (0.24; 4.19)	0.9955	-	-
<i>Diabetes mellitus</i>	1.49 (0.18; 12.26)	0.7128	-	-
Hypertension	3.40 (0.75; 15.38)	0.1120	2.28 (0.39; 13.44)	0.3607
Smoking	2.20 (0.27; 17.82)	0.4586	-	-
Alcoholism	2.16 (0.53; 8.78)	0.2830	-	-
Spinal osteoarthritis	1.96 (0.40; 9.60)	0.4053	-	-
Disc herniation	1.58 (0.38; 6.62)	0.5313	-	-
Use of immunosuppressive agentes	2.28 (0.26; 20.05)	0.4570	-	-
Rheumatological disease	2.58 (0.31; 21.74)	0.3825	-	-
Distant bacterial infections (last year)	2.14 (0.52; 8.74)	0.2893	-	-
Surgery in the last three years (non-spinal)	9.35 (1.71; 51.11)	0.0099	5.74 (1.00; 34.37)	0.0350
Spondylodiscitis (pathophysiological classification)		0.7933	-	-
Direct inoculation	1	-	-	-
Hematogenous	1.21 (0.29; 4.97)	0.7933	-	-
High erythrocyte sedimentation rate values at admission <sup>2</sup>	4.45 (0.47; 42.28)	0.1934	3.93 (0.21; 72.27)	0.3573
Erythrocyte sedimentation rate > 30 mm in the first hour at admission	1.17 (0.23; 5.83)	0.8493	-	-
C-reactive protein > 0.8mg/dl at admission	1.04 (0.12; 8.87)	0.9742	-	-



Appendix 02. Univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence during one-year follow-up after initial treatment among 50 patients with pyogenic spondylodiscitis (*continued*).

Variables	Hazard Ratio (HR)		HR Adjusted	
	HR (95 % IC)	p-value	HR (95 % IC)	p-value
Local infectious complications in imagine studies <sup>3</sup>	1.32 (0.33; 5.30)	0.6934	-	-
Paravertebral phlegmon	1.73 (0.57; 9.34)	0.3280	-	-
Spinal cord compression (imaging evaluation)	5.94 (1.56; 22.57)	0.0089	3.83 (1.00; 15.97)	0.0447
More than two vertebrae affected	2.60 (0.31; 21.68)	0.3775	-	-
Type of antibiotic therapy		0.6456	-	-
Exclusively empiric therapy	0.00 (0.00; 0.00)	0.9941	-	-
Exclusively definitive therapy based on microbiology results	1	-	-	-
Empiric followed by definitive therapy based on microbiology results	0.50 (0.12; 2.14)	0.3495	-	-
Total antimicrobial treatment time > 8 weeks	1.78 (0.44; 7.18)	0.4186	-	-
Use of orthoses	1.00 (1.00; 1.00)	0.9939	-	-
Hospital length of stay > 45 days	1.32 (0.33; 5.31)	0.6914	-	-
Pyogenic spondylodiscitis caused by multidrug-resistant bacteria <sup>4</sup>	2.67 (0.66; 10.82)	0.1693	0.38 (0.03; 4.32)	0.4346

1. AISA = American Spinal Injury Association - classification of spinal cord injury based on its severity (A-complete injury; B-D - incomplete injuries; E - normal function). 2. Values > 15 mm in the first hour. 3. Include the presence of one of the following: phlegmon or abscess paravertebral or epidural, psoas abscess, arachnoiditis, medullar compression, cauda equina compression. Local infectious complications in patients who experienced recurrence: psoas abscess (n=01), epidural phlegmon (n=01), paravertebral phlegmon (n=03), spinal cord compression (n= 05). 4. Include: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n= 06), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (n= 02) and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacteria (n= 02).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo proporcionou uma visão ampla e compreensiva dos principais aspectos relacionados à EP em um cenário brasileiro. Apesar do número relativamente pequeno de participantes, foi possível caracterizar bem a população estudada, fornecendo informações importantes sobre a doença em nosso meio.

Destaca-se, como facilitador na realização da pesquisa, o registro de dados dos pacientes em prontuário eletrônico desde o final da década de 90 e a existência de protocolos institucionais de admissão em equipe, permitindo a criação de uma base rica de informações para análise.

Por outro lado, por se tratar de um hospital de reabilitação, uma parcela significativa de pacientes foram encaminhados já tratados com a finalidade exclusiva de reabilitação, o que gerou uma perda significativa de participantes.

Além disso, é plausível considerar a existência de viés de seleção no estudo, já que muitos pacientes admitidos em serviços de pronto-atendimento em situações críticas não tiveram a possibilidade de serem encaminhados a um serviço de reabilitação.

Em que pesem as limitações do estudo e o fato de ser unicêntrico, as características clínicas e epidemiológicas observadas na população estudada reforçam a importância de se pensar nesse diagnóstico em todo paciente com dorsalgia e/ou manifestações neurológicas associada a fatores de risco (exemplo: infecção à distância e procedimentos invasivos na coluna) e à elevação das provas de atividade inflamatória.

Os resultados da pesquisa ratificaram ainda a importância do acesso dos pacientes a uma investigação complementar adequada. A realização de exames de imagem, em especial da ressonância nuclear magnética, é fundamental para fortalecer a possibilidade diagnóstica e avaliar a existência de complicações infecciosas.

Foi também bem caracterizado no estudo o valor da biópsia óssea no diagnóstico etiológico dessas infecções, estabelecendo uma terapia

antimicrobiana direcionada ao agente etiológico, além de reduzir a pressão seletiva e os eventos adversos associados ao uso de antibióticos de amplo espectro.

Nesse sentido, os dados também demonstraram que é possível em situações não emergenciais aguardar o resultado da cultura para iniciar o tratamento antimicrobiano. A terapia antimicrobiana empírica não foi associada a melhores desfechos clínicos.

Ademais, a existência de espondilodiscites causadas por bactérias multirresistentes, sobretudo em pacientes com antecedentes de internações e cirurgias prévias, é preocupante e só ratifica a necessidade de se buscar o agente etiológico responsável pela infecção para uma correta escolha do antibiótico.

Com relação aos desfechos clínicos, embora nenhum óbito tenha sido verificado, foi possível constatar que a EP acarreta uma morbidade expressiva com potencial elevado de recorrência infecciosa, falha terapêutica e sequelas a longo prazo.

Os fatores prognósticos identificados no estudo foram mais relacionados à apresentação clínica na admissão do que a fatores terapêuticos, tais como tempo de tratamento antimicrobiano ou realização de procedimentos cirúrgicos, o que reforça a importância do diagnóstico precoce da infecção.

No cenário epidemiológico de aumento no número de casos da doença e de sua alta morbidade, torna-se importante a adoção de estratégias que reduzam o impacto crescente da doença na população em geral e no sistema de saúde. A capacitação da equipe médica no reconhecimento dessa infecção e o acesso rápido a uma investigação complementar adequada e tratamento precoce são os principais pilares dessa estratégia.

É também fundamental o desenvolvimento de pesquisas que permitam entender melhor o comportamento dessa infecção e estabelecer as melhores práticas assistenciais. No nosso meio, observa-se uma ausência de estudos de prevalência ou incidência. Há poucas pesquisas publicadas e as que existem envolvem um número pequeno de participantes.

Sugere-se, assim, a realização de estudos nacionais multicêntricos que possibilitem um número maior de pacientes e que permitam caracterizar melhor a doença no Brasil. Além disso, há uma escassez importante de estudos de alta qualidade sobre o tema. Há apenas um único ensaio clínico randomizado que avaliou o tempo de tratamento da EP. É essencial também a realização de ensaios clínicos randomizados que tragam as melhores evidências científicas sobre o manejo dessa infecção.

## **7 CONCLUSÕES**

No estudo, foi constatado que a espondilodiscite piogênica é uma doença que afeta predominantemente os homens a partir da quinta década de vida. O sintoma mais prevalente foi a dorsalgia (94,44%) seguido de sinais e/ou sintomas neurológicos (57,41%) e limitação de amplitude da coluna (61,11%). A febre só foi verificada em 31,48% dos casos.

Chamou atenção a demora no diagnóstico com tempo de espera médio de  $6,14 \pm 5,24$  meses. Fatores de risco para a doença ocorreram em 51 pacientes (94,44%) com o predomínio das internações recentes (68,52%), infecções bacterianas à distância (48,15%) e procedimentos invasivos na coluna (48,15%).

Quanto aos exames laboratoriais, a elevação da velocidade de hemossedimentação (88,89%) e da proteína C reativa (86,53%) foram as alterações mais prevalentes. Constatou-se, após início do tratamento, uma normalização mais precoce da proteína C reativa em comparação com a velocidade de hemossedimentação ( $p=0,0441$ ).

Destaca-se, nos exames de imagem, a existência de complicações infecciosas locais na metade da população com o predomínio da extensão do processo infeccioso para região paravertebral (1/3 dos casos).

O isolamento do agente etiológico foi possível em 78,85% dos pacientes que coletaram culturas, com rendimento das hemoculturas de 22,22% e das biópsias de coluna de 78%. As culturas de espécimes obtidos

nas biópsias percutâneas mostraram-se equiparáveis às amostras a céu aberto ( $p=0,2706$ ), enquanto que a análise de um número maior de fragmentos ósseos foi associado a uma maior positividade na pesquisa microbiológica ( $p=0,0375$ ).

Com relação à etiologia, como esperado da literatura, constatou-se o predomínio das espondilodiscites pelo *Staphylococcus aureus* (48,78%) seguido dos *Staphylococcus* spp. coagulase-negativos (12,19%). As infecções por germes multirresistentes, constatadas em dez pacientes, foram associadas ao etilismo ( $p= 0,0308$ ), internações prévias ( $p=0,0216$ ) e cirurgias gerais recentes ( $p = 0,0499$ ).

Ao término de doze meses de seguimento clínico, observaram-se falha terapêutica em 22,22% ( $n= 12/54$ ) e recorrência infecciosa em 16,67 % ( $n= 9/54$ ) dos pacientes. Dos nove pacientes que recorreram, apenas um evoluiu com critérios de cura ao término da coorte. Destaca-se que 23 (54,76%) dos 42 pacientes que curaram permaneceram com sintomas residuais (dor ou sequelas neurológicas).

A falha terapêutica associou-se à necessidade de tratamento antimicrobiano antes do resultado das culturas ( $p = 0,0153$ ), à presença na admissão de sinais de compressão medular ( $p = 0,0053$ ) e de déficit sensitivo ( $p = 0,0341$ ). A recorrência infecciosa esteve associada a sinais de compressão medular ( $p = 0,0447$ ) e a antecedente de cirurgias em sítios diferentes da coluna ( $p = 0,0350$ ).

## 8 REFERÊNCIAS

1. Nickerson EK, Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: An update. *Br Med Bull.* 2016;117(1):121–38.
2. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: An open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):875–82.
3. Li Y Da, Wong CB, Tsai TT, Lai PL, Niu CC, Chen LH, et al. Appropriate duration of post-surgical intravenous antibiotic therapy for pyogenic spondylodiscitis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):468–76.
4. Waheed G, Soliman MAR, Ali AM, Aly MH. Spontaneous spondylodiscitis: review, incidence, management, and clinical outcome in 44 patients. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2019 Jan;46(1):E10. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/46/1/2018.10.FOCUS18463.xml>.
5. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16 Suppl. 2:2–7.
6. Ferreira J, Alves M, Rebelo A, Simão TS, Tavares C, Ferreira C. Spondylodiscitis in pediatric age – a diagnostic challenge. *Nascer e Crescer - Birth Growth Med J.* 2018;27(3):196–202.
7. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl. 3:11–24.
8. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral

- osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):e26–46.
9. Rutges JPHJ, Kempen DH, van Dijk M, Oner FC. Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: A systematic literature review. *Eur Spine J*. 2016;25:983–99.
  10. Tayles N, Buckley HR. Leprosy and tuberculosis in iron age Southeast Asia? *Am J Phys Anthropol*. 2004;125(3):239–56.
  11. Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Shetty AP, Kanna RM. Spinal tuberculosis: Current concepts. *Glob Spine J*. 2018;8 Suppl. 4:96S–108S.
  12. Kulowski J. Pyogenic osteomyelitis of the spine: An analysis and discussion of 102 cases. *J Bone Jt Surgery Am*. 1936;18:343–64.
  13. Chong BSW, Brereton CJ, Gordon A, Davis JS. Epidemiology, microbiological diagnosis, and clinical outcomes in pyogenic vertebral osteomyelitis: A 10-year retrospective cohort study. *Open Forum Infect Dis (serial line)*. 2018;5(3):ofy037.
  14. Issa K, Diebo BG, Faloon M, Naziri Q, Pourtaheri S, Paulino CB, et al. The epidemiology of vertebral osteomyelitis in the United States from 1998 to 2013. *Clin Spine Surg*. 2018;31(2):E102–8.
  15. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: A 14-year population-based study. *J Infect [Internet]*. 2014;68(4):313–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.11.011>.
  16. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: A retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open*. 2013;3(3):e002412.
  17. Costa J, de Andrade N, Arcangelo J, Pedrosa C, Figueira P. Espondilodiscite piogênica em adultos-diagnóstico e tratamento. *Rev*

- Port Ortop e Traumatol [Internet]. 2015;23(3):225–35. Disponível em: <http://www.rpot.pt>
18. Graña D, Gutiérrez MI, Torres D, Perendones M, Dufrechou C. Espondilodiscitis bacteriana inespecífica: una afección con incidencia creciente. Arch Med Interna. 2014;36(2):55–9.
  19. Queiroz JWM, Pereira PC de A, Figueiredo EG. Espondilodiscite: Revisão de literatura. Arq Bras Neurocir. 2013;32(4):230–6.
  20. Couto M, Ambrósio C, Velez J, Salvador MJ, Malcata A. Lombalgia com sinais de alarme: Um caso de espondilodiscite. Acta Reum Port. 2007;32:67–72.
  21. Sertic M, Parkes L, Mattiassi S, Pritzker K, Gardam M, Murphy K. The efficacy of computed tomography-guided percutaneous spine biopsies in determining a causative organism in cases of suspected infection: A systematic review. Can Assoc Radiol J. 2019;70(1):96–103.
  22. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GM V, Certo F, Thomé C, Tschugg A. Management of spinal infection: A review of the literature. Acta Neurochir (Wien) [Internet]. 2018;160(3):487–96. Disponível em: <https://fsso.springer.com/federation/openAthensInit?entityId=https://idp.eng.nhs.uk/openathens&returnUrl=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2F10.1007%2Fs00701-018-3467-2%0Ahttps://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00701-018-3467-2.pdf>.
  23. Kim S-J, Pak K, Kim K, Lee JS. Comparing the diagnostic accuracies of F-18 FDG PET and MRI for the detection of spondylodiscitis: A meta-analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2019;44(7):E414-422.
  24. Falavigna A, Ferraz FAP. Espondilodiscite cervical espontânea causada por *Salmonella typhi* em paciente imunocompetente. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(4):1034–7.
  25. Leal FSCB, De Tella OI, Bonatelli A de PF, Herculano MA, Aguiar PH.



- Espondilodiscites sépticas: Diagnóstico e tratamento. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3 B):829–35.
26. Finger G, Sfredo E, Cecchini TPB, Villarinho VV, Cruvinel LI, Corrêa VL, et al. Eficiência de um protocolo investigativo e terapêutico de espondilodiscite: Experiência de dois anos em um serviço de neurocirurgia do Rio Grande do Sul. *Coluna/Columna.* 2018;17(2):159–67.
  27. Garcia EC, Braga CA, Ferreira C de AL, Mendes GS. Espondilodiscite: Um diagnóstico diferencial raro de dor abdominal. *Rev Médica Minas Gerais* [Internet]. 2013;23(3):392–5. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2238-3182.20130062>.
  28. Souza CG de, Gasparetto EL, Marchiori E, Bahia PRV. Espondilodiscites piogênica e tuberculosa: Aspectos na ressonância magnética para o diagnóstico diferencial. *Radiol Bras* [Internet]. 2013;46(3):173–7. Disponível em: [http://www.rb.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=2417](http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2417).
  29. Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:875–82.
  30. Sousa L, Moura D, Vieira VF, Cunha ST, Santos J. Uma espondilodiscite atípica: Relato de caso. *Rev da Soc Bras Clínica Médica.* 2015;13(4):266–8.
  31. Boody BS, Tarazona DA, Vaccaro AR. Evaluation and management of pyogenic and tubercular spine infections. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11:643–52.
  32. Lora-tamayo J, Euba G, Narváez JA, Murillo O, Verdaguer R, Sobrino B, et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: The impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;41(2):247–55. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.04.002>.

33. Raghavan M, Lazzeri E, Palestro CJ. Imaging of spondylodiscitis. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2017;48(2):131–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.11.001>.
34. Meyer GPC, Gomes FCP, Lima ALLM, Cristante AF, Marcon RM, Lutaka AS, et al. Estudo retrospectivo das infecções pós-operatórias em cirurgia de coluna: Correlação com o número de limpezas cirúrgicas realizadas. *Coluna/Columna*. 2011;10(2):127–31.
35. Faleiro RM, Sales MA, Garcia LAO, Moraes VV de S, Fontoura RR, Mendonça BPCCK. Spondylodiscitis with extensive spine involvement—Case report. *Arq Bras Neurocir*. 2018;37(03):267–74.
36. Appalanaidu N, Shafafy R, Gee C, Brogan K, Karmani S, Morassi G, et al. Predicting the need for surgical intervention in patients with spondylodiscitis: The Brighton Spondylodiscitis Score (BSDS). *Eur Spine J* [Internet]. 2019;28(4):751–61. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5775-x>.
37. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med* [Internet]. 2014;127(7):669.e9-669.e15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.023>.
38. Cordero-Delgado DA, Moheno-Gallardo AJ, Torres-González R, Mata-Hernández A, Elizalde-Martínez E, Pérez-Atanasio JM. Evidencia y recomendación del tratamiento antimicrobiano empírico en espondilodiscitis piógena : revisión sistemática. *Rev Médica del Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55 Suppl 1:S6-13.
39. Thomas K, Wong KH, Steelman SC, Rodriguez A. Surgical risk assessment and prevention in elderly spinal deformity patients. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2019;10:1–12.

40. Leone A, Dell'Atti C, Magarelli N, Colelli P, Balanika A, Casale R, et al. Imaging of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16 Suppl 2: 8–19.
41. Sundaram VK, Doshi A. Infections of the spine: A review of clinical and imaging findings. *Appl Radiol*. 2016;45(8):10–20.
42. Yeom JA, Lee IS, Suh HB, Song YS, Song JW. Magnetic resonance imaging findings of early spondylodiscitis : Interpretive challenges and atypical findings. *Korean J Radiol*. 2016;17(5):565–80.
43. Park K-H, Cho OH, Lee JH, Park JS, Ryu KN, Park SY, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in patients with hematogenous vertebral osteomyelitis at low risk and high risk of recurrence. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1262–9.
44. Kumar Y, Gupta N, Chhabra A, Fukuda T, Soni N, Hayashi D. Magnetic resonance imaging of bacterial and tuberculous spondylodiscitis with associated complications and non-infectious spinal pathology mimicking infections: A pictorial review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:244–53.
45. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):867–72.
46. Feki A, Akrouf R, Masmoudi K, Sellami I, Ezzeddine M, Mnejja MA, et al. Infectious spondylodiscitis: A twenty-year experience from a single tertiary referral center. *Egypt Rheumatol [Internet]*. 2018;41(3):231–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.07.006>.
47. Gras G, Buzele R, Parienti JJ, Debiais F, Dinh A, Dupon M, et al. Microbiological diagnosis of vertebral osteomyelitis: Relevance of second percutaneous biopsy following initial negative biopsy and limited yield of post-biopsy blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.

- 2014;33(3):371–5.
48. Okay G, Akkoyunlu Y, Bolukcu S, Durdu B, Hakyemez IN, Koc MM. Analysis of infectious spondylodiscitis: 7-years data. *Pak J Med Sci*. 2018;34(6):1445–51.
  49. Murillo O, Grau I, Gomez-Junyent J, Cabrera C, Ribera A, Tubau F, et al. Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection* [Internet]. 2018;46(2):245–51. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1121-9>.
  50. Park K-H, Cho OH, Jung M, Suk K-S, Lee JH, Park JS, et al. Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *J Infect* [Internet]. 2014;69(1):42–50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.02.009>.
  51. Lecouvet F, Irengue L, Vandercam B, Nzeusseu A, Hamels S, Gala JL. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2985–94.
  52. Fenollar F, Lévy PY, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):463–70.
  53. Uçkay I, Dinh A, Vauthey L, Asseray N, Passuti N, Rottman M, et al. Spondylodiscitis due to *Propionibacterium acnes*: Report of twenty-nine cases and a review of the literature. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(4):353–8.
  54. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18.
  55. Jeong D, Lee H, Kwon Y. Clinical value of procalcitonin in patients with spinal infection. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(3):271–5.
  56. Mohamad G, Amritanand R, David KS, Krishnan V, Arockiaraj J.

- Treatment strategy and outcomes in patients with hematogenous culture-negative pyogenic vertebral osteomyelitis. *Asian Spine J.* 2019;13(1):61–7.
57. Orso V, Serdeira A, Ziegler M, Zardo E. Diagnostic difficulties in bacterial spondylodiscitis. *Coluna/Columna.* 2015;14(4):299–303.
  58. Lemaigen A, Ghout I, Dinh A, Gras G, Fantin B, Zarrouk V, et al. Characteristics of and risk factors for severe neurological deficit in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis. *Med (United States)* [Internet]. 2017;96(21):e6387. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616768335%0Ahttp://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006387%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=15365964&id=doi:10.1097%2FMD.0000000000006387&atitle=Characteristics+of> +.
  59. Silva GA da, Schoeller SD, Gelbcke FL, Carvalho ZMF de, Silva EM de JP da. Avaliação funcional de pessoas com lesão medular: Utilização da escala de independência funcional - MIF. *Texto Context Enferm.* 2012;21(4):929–36.
  60. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção à pessoa com lesão medular. 2013. [Internet]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_pessoa\\_lesao\\_medular.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_lesao_medular.pdf).
  61. Ditunno JF, Young W, Donovan WH, Creasey G. The International Standards Booklet for neurological and functional classification of spinal cord injury. *Paraplegia.* 1994;32:70–80.
  62. Widdrington JD, Emmerson I, Cullinan M, Narayanan M, Klejnow E, Watson A, et al. Pyogenic spondylodiscitis: Risk factors for adverse clinical outcome in routine clinical practice. *Med Sci.* 2018;6(4):96–107.
  63. Junior JP da S, Pereira AFF, Silveira L de L, Ferreira MAC, Rangel TA

de M. Perfil epidemiológico e avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico nos pacientes com espondilodiscite atendidos no serviço de cirurgia da coluna do Hospital Getúlio Vargas em Recife / PE. *Coluna/Columna*. 2011;10(4):279–83.

64. Lee Y, Kim B-J, Kim S-H, Lee S-H, Kim W-H, Jin S-W. Comparative analysis of spontaneous infectious spondylitis: Pyogenic versus tuberculous. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2018;61(1):81–8. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620391809%0Ahttp://dx.doi.org/10.3340/jkns.2016.1212.005%0Ahttp://pm6mt7vg3j.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&isn=15987876&id=doi:10.3340%2Fjkns.2016.1212.005&atitle=Comparat>.
65. Guimarães Neto WP, França JCQ de, Godoy MF de, Silveira LFD, Araújo RB de, Braitte MR de S. Endocarditis caused by *Enterococcus* leading to spondylodiscitis: Case report and literature review. *Arq Bras Cardiol - Imagem Cardiovasc*. 2017;30(3):98–100.
66. Couto BB do, Umata RSG, Caffaro MFS, Meves R, Landim E, Avanzi O. Análise radiológica comparativa entre espondilodiscite tuberculosa e inespecífica. *Coluna/Columna* [Internet]. 2010;9(4):394–400. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-18512010000400009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512010000400009).
67. Medina FJ. Spondylodiscitis. *Crit Find Neuroradiol*. 2016;447–54.
68. McNamara AL, Dickerson EC, Gomez-Hassan DM, Cinti SK, Srinivasan A. Yield of image-guided needle biopsy for infectious discitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):2021–7.
69. Valiengo L da CL, Petitto CE, Sawada JR, Fontes RBV, Pinto FCG. Espondilodiscite causada por *Candida parapsilosis*: relato de caso e

revisão da literatura. Rev Médica (São Paulo) [Internet]. 2007;86(2):112–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnma.2016.05.001>.

70. Kasalak Ö, Adams HJA, Jutte PC, Overbosch J, Dierckx RAJO, Wouthuyzen-Bakker M, et al. Culture yield of repeat percutaneous image-guided biopsy after a negative initial biopsy in suspected spondylodiscitis: A systematic review. *Skeletal Radiol*. 2018;47(10):1327–35.
71. Fuursted K, Arpi M, Lindblad BE, Pedersen LN. Broad-range PCR as a supplement to culture for detection of bacterial pathogens in patients with a clinically diagnosed spinal infection. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(10):772–7.
72. Sheikh AF, Khosravi AD, Goodarzi H, Nashibi R, Teimouri A, Motamedfar A, et al. Pathogen Identification in suspected cases of pyogenic spondylodiscitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7: 60.
73. Daher S, Cardoso ALP, Júnior ZA de S, Júnior WEP, Moraes FB, Daher MT, et al. Tuberculose espinhal: Avaliação de 26 casos. *Coluna/Columna*. 2006;5(1):1–6.
74. Rodrigues LCL, Bortoletto A, Matsumoto MH. Espondilite tuberculosa: uma revisão de 31 pacientes do Hospital Santa Marcelina. *Coluna/Columna* [Internet]. 2010;9(3):298–303. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-18512010000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512010000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
75. Caldera G, Cahueque M, Gómez G, Rodrigues O. Fungal spondylodiscitis: Review. *J Spine*. 2016; 5: 302.
76. Taylor DG, Buchholz AL, Sure DR, Buell TJ, Nguyen JH, Chen CJ, et al. Presentation and outcomes after medical and surgical treatment versus medical treatment alone of spontaneous infectious spondylodiscitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Glob Spine J*. 2018;8

Suppl 4: 49S–58S.

77. Segreto FA, Beyer GA, Grieco P, Horn SR, Bortz CA, Jalai CM, et al. Vertebral osteomyelitis: A comparison of associated outcomes in early versus delayed surgical treatment. *Int J Spine Surg*. 2018;12(6):703–12.
78. Viale P, Furlanut M, Scudeller L, Pavan F, Negri C, Crapis M, et al. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):379–82.
79. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints : An updated review. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2019;81:128–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.005>.
80. Wang X, Tao H, Zhu Y, Lu X, Hu X. Management of postoperative spondylodiscitis with and without Internal Fixation. *Turk Neurosurg*. 2015;25(4):513–8.
81. Graeff JJ De, Pereira NRP, Wulfftenpalthe OD Van, Nelson SB, Schwab JH. Prognostic factors for failure of antibiotic treatment in patients with osteomyelitis of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(17):1339–46.
82. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:269–77.
83. Mchenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis : Long-term outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1342–50.
84. Guangyong Z. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159:702–6.
85. Brasil. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo os



seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de dezembro de 2012.

## APÊNDICE A

**Tabela 10.** Resumo de doze estudos internacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica.

Referências	Tipo de estudo	Características epidemiológicas	Quadro clínico	Topografia das lesões	Agentes etiológicos mais comuns	Conclusões do estudo
15.	Retrospectivo de base populacional na Dinamarca (14 anos).	-192 participantes; - 57,3% homens; -Idade (mediana): 66,6 anos.	- Dorsalgia: 95,5%; - Febre: 58,8%; - Sinais de lesão medular ou de síndrome da cauda equina: 52,6%; - Perda de peso: 17,6%.	-Segmento lombar: 68,2%; -Segmento torácico: 33,3%; -Segmento cervical: 9,4%; -Mais de um segmento: 10,4%.	- <i>Staphylococcus.aureus</i> : 55,1%; - <i>Streptococcus</i> spp.: 16,3%; - <i>Escherichia coli</i> : 11,6%; - <i>Staphylococcus coagulase</i> - negativo: 5,4%; - Cultura negativa:23,4%.	- Aumento do coeficiente de incidência de 2,2 para 5,8 casos por 100.000 pessoas/ano entre 1995 e 2008.
16.	Retrospectivo de base populacional no Japão (quatro anos).	-7.118 participantes; - 58,9% homens; - Idade média: 69,2 anos.	NI.*	NI.*	- Espondilodiscite piogênica: 6.807 casos (95,63%); - Espondilodiscite tuberculosa: 311 casos (4,37%).	- Aumento do coeficiente de incidência de 5,3 para 7,4 casos por 100.000 pessoas/ano entre 2007 e 2010; Coeficiente de letalidade: 6%, maior em idosos, portadores de <i>diabetes mellitus</i> , cirrose hepática, endocardite infecciosa, neoplasias ou em hemodiálise.
48.	Retrospectivo em um centro da Turquia (sete anos).	- 81 pacientes com espondilodiscite piogênica, sendo: - 50,6% homens; - Idade média: 60,7 anos.	- Dorsalgia: 97,5%; - Febre: 11%; - Perda de peso: 3,7%; - Sudorese noturna: 1,2%.	- Segmento lombar / lombossacro: 77,8%; -Segmento torácico: 14,8%; -Segmento cervical: 4,9%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> : 18,5%; - <i>Escherichia coli</i> : 2,5%; - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 2,5%; - <i>Enterobacter</i> spp.: 2,5%; - <i>Acinetobacter</i> spp.: 2,5%; - Outros: 3,7%; - Cultura negativa: 67,8%.	- Espondilodiscite piogênica é a forma mais comum de infecção na coluna; - Rendimento maior nas culturas abertas do que nas obtidas por punção percutânea.

**Tabela 10.** Resumo de doze estudos internacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica (continuação).

Referências	Tipo de estudo	Características epidemiológicas	Quadro clínico	Topografia das lesões	Agentes etiológicos mais comuns	Conclusões do estudo
14.	Retrospectivo de base populacional nos Estados Unidos da América (16 anos).	- 228.044 participantes; - 51% homens; - Idade $\geq$ 59 anos: 50,5%.	NI.*	NI.*	NI.*	- Aumento do coeficiente de incidência de 2,9 para 5,4 casos por 100.000 pessoas/ano entre 1998 e 2013; Fatores de risco para mortalidade: idade avançada, sexo masculino e comorbidades (hepatite C, IRC <sup>1</sup> , insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular e hepática); EP <sup>2</sup> resulta em gastos significativos para o sistema de saúde.
47.	Retrospectivo, multicêntrico, realizado na França (seis anos).	- 136 participantes; - Razão homem / mulher: 1,9:1; - Idade média: 58 anos.	NI.*	- Segmento lombar ou lombossacro: 69,1%; - Segmento torácico: 17,6%; - Segmento cervical: 3,6%; Multifocal: 9,6%.	- <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo: 33,3%; / <i>Staphylococcus aureus</i> : 14,8%; Bacilos Gram-negativos: 19,7%; - <i>Streptococcus</i> spp.: 12,3%; - Outros: 19,9%.	- A estratégia de proceder a uma segunda biópsia percutânea, após a primeira negativa, aumentou o rendimento na cultura de 44,1% para 79,6%.
56.	Retrospectivo em um centro da Índia (onze anos).	- 61 pacientes; - Idade média: 53,2 $\pm$ 1,7 anos; - 70,5% homens.	- Déficit neurológico: 31%; - Infecções prévias: 49%.	- Segmento lombar: 54,1%; Lombossacro: 18,0%; Toracolombar: 24,6%; Cervical: 3,3%.	- Pesquisa envolveu apenas pacientes com cultura negativa.	- Melhora clínica e funcional significativas com tratamento antimicrobiano por 12 semanas.

**Tabela 10.** Resumo de doze estudos internacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica (continuação).

Referências	Tipo de estudo	Características epidemiológicas	Quadro clínico	Topografia das lesões	Agentes etiológicos mais comuns	Conclusões do estudo
62.	Retrospectivo e prospectivo de um centro do Reino Unido (três anos).	- 91 casos; - Idade média: 61 anos; - 60% homens.	- Dorsalgia: 92%; - Febre: 63%; - Déficit neurológico: 51%; - Sintomas radiculares: 42%; - Sepse: 24%.	- Segmento lombar: 34,07%; Segmento torácico: 23,08%; Segmento lombossacro: 20,88%; Segmento cervical: 15,38%; Segmento toracolombar: 6,59%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> : 38,46%, sendo apenas 3% ORSA <sup>3</sup> ; <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo: 12,08%; - <i>Escherichia coli</i> : 12,08%; - <i>Streptococcus</i> spp.: 9,89%; Sem etiologia 19%.	- Espondilodiscite piogênica é associada a uma morbidade significativa com desfechos clínicos adversos e letalidade observados em 32% e 7% dos pacientes, respectivamente.
3.	Retrospectivo de um centro de Taiwan, envolvendo pacientes com EP <sup>2</sup> submetidos a cirurgia (três anos).	- 102 pacientes; - Idade média: 61 anos; - 63,7% homens.	- Dorsalgia: 93,1%; - Febre: 33,3%; - Déficit neurológico: 22,5%.	- Segmento lombossacro: 79,4%; - Segmento torácico: 17,6%; - Segmento cervical: 2,9 %; - Mais de dois níveis: 19,6%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> : 40,2% (ORSA <sup>3</sup> : 24,5%); - <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo: 3,9%; - <i>Streptococcus</i> spp.: 4,9%; - Bactérias Gram-negativas: 22,5%; - Anaeróbios: 3,9%; - Cultura negativa: 24,5%.	- Fatores associados à recorrência: hemocultura positiva e abscesso paravertebral. Pacientes com alto risco de recorrência se beneficiaram de um tratamento antimicrobiano endovenoso prolongado (> três semanas).
43.	Retrospectivo, envolvendo cinco centros da Coreia do Sul (oito anos).	- 345 pacientes; - Idade (mediana) = 65 anos; - 52,5% homens.	- Dorsalgia: 88,7%; - Febre (T > 38°C): 53,0%; - Déficit neurológico: 16,8%.	- Segmento lombossacro: 78,8%; - Segmento torácico: 23,8%; - Segmento cervical: 8,1%; - Mais de dois níveis: 33,9%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> : 58,8% (ORSA <sup>3</sup> : 25,5%); - Bactérias Gram-negativas: 21,7%; <i>Streptococcus</i> spp.: 11,3%; <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo: 2,9%; - Outros: 2,1%.	- Fatores de risco para recorrência: abscesso de psoas e paravertebral não drenados, IRC <sup>1</sup> e infecção por ORSA <sup>3</sup> . Pacientes com alto risco de recorrência se beneficiaram de antibiótico ≥ 8 semanas.

**Tabela 10.** Resumo de doze estudos internacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica (continuação).

Referências	Tipo de estudo	Características epidemiológicas	Quadro clínico	Topografia das lesões	Agentes etiológicos mais comuns	Conclusões do estudo
36.	Retrospectivo em um centro do Reino Unido (dez anos).	- 65 pacientes; - Idade média: 69,22 anos; - 58,5% homens.	- Déficit neurológico: 49,2%; - Febre: 50,8%.	- Segmento lombossacro: 9,2%; - Segmento toracolombar: 55,4%; - Segmento cervical: 20,0%; - Multinível: 15,4%.	- Cultura negativa: 32,3%; - Gram-positivo: 50,8% (ORSA <sup>3</sup> : 15,4%); - Gram-negativo ou polimicrobiana: 16,9%.	- Seis fatores foram associados à necessidade cirúrgica: coinfecção à distância, comorbidades, imunodepressão, alterações radiológicas paravertebrais, nível de lesão e existência de déficit neurológico.
13.	Retrospectivo em um centro da Austrália (dez anos).	- 129 pacientes; - Idade média: 61 anos; - 68% homens.	- Dorsalgia: 99,2%; - Febre: 65,11%; - Contratura paravertebral: 44,2%; - Fraqueza em membros inferiores: 34,1%.	NI.*	- <i>Staphylococcus aureus</i> : 51,2% (ORSA <sup>3</sup> : 2,3%); <i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> : 1,6%; <i>Streptococcus</i> spp.: 11,6%; <i>Escherichia coli</i> : 2,3%; <i>Enterococcus</i> spp.: 1,5%; Polimicrobiana: 4,7%; Cultura negativa: 21,7%.	- Apenas 15% dos pacientes se recuperaram completamente na alta hospitalar; Ter o agente etiológico identificado associou-se a um melhor prognóstico.
2.	Ensaio clínico controlado randomizado de não inferioridade (71 centros franceses).	- 351 pacientes; - Idade média: 61 anos; - 69% homens.	- Dorsalgia: 96%; - Febre: 52%; - Sinais neurológicos: 16%.	- Segmento cervical: 15%; Segmento torácico: 27%; Segmento lombar: 70%; Segmento sacral: 13%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> 41 %; <i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> : 17%; <i>Streptococcus</i> spp.: 20%; <i>Enterobacterial</i> spp.: 11%; <i>Enterococcus</i> spp.: 7%; Anaeróbios: 4%; Outros: 3%	- Pesquisa demonstrou que o tratamento antimicrobiano por seis semanas foi não inferior ao de doze semanas (desfecho primário: cura em um ano).

NI\* = não informado. 1. IRC = insuficiência renal crônica. 2. EP = Espondilodiscite piogênica. 3. ORSA = *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

## APÊNDICE B.

**Tabela 11.** Resumo de cinco estudos nacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica.

Referências	Tipo de estudo	Características epidemiológicas	Quadro clínico	Topografia das lesões	Agentes etiológicos mais comuns	Conclusões do estudo
26.	Prospectivo em um centro do Rio Grande do Sul (quatro anos).	- 37 participantes; - Idade média: 56,8 ± 15,3 anos; - 51% homens.	NI.*	- Segmento lombar: 45%; Segmento torácico: 37%; Outros segmentos: 18%; Mais de um disco: 8%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> : 35%; Bacilo de Koch: 29%; - Outros agentes ou culturas negativas: 36%.	- EP <sup>1</sup> possui níveis mais elevados de VHS <sup>2</sup> na admissão e menores de PCR <sup>3</sup> na alta hospitalar em comparação com tuberculose. Cura infecciosa foi obtida em todos os pacientes.
34.	Retrospectivo em um centro de São Paulo (30 meses). Apenas espondilodiscite pós-operatória.	- 36 participantes; - Idade média: 49 anos; - 67% homens.	NI.*	NI.*	- OSSA <sup>4</sup> : 16,67%; ORSA <sup>5</sup> : 36,11%; <i>Acinetobacter baumannii</i> : 8,33%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 5,56%; Outros agentes: 11,11%; Culturas negativas: 22,22%.	- Nos pacientes com espondilodiscite pós-operatória, quanto maior o número de intervenções cirúrgicas, maior é o relato de dor no pós-operatório.
63.	Retrospectivo em um centro de Pernambuco (28 meses).	- 13 pacientes; - Idade média: 54 anos; - 77% homens.	-Dorsalgia: 80%; -Febre: 30,8%; -Alterações nerurológicas: 30,8%; -Deformidade: 7,6%.	- Segmento lombar: 38%; - Segmento torácico: 31%; - Segmento Toracolombar: 23%; - Segmento cervical: 8%.	- Espondilodiscite piogênica: 54%; - <i>Staphylococcus aureus</i> : 23%; - Flora mista: 8%; - Cultura negativa: 23%; - Espondilodiscite tuberculosa: 46%.	- Pacientes idosos e do sexo masculino foram os mais acometidos. - Tratamento cirúrgico em dois tempos mostrou-se seguro e com menos morbidade no tratamento dos pacientes com espondilodiscite.

**Tabela 11.** Resumo de cinco estudos nacionais incluídos na revisão da literatura sobre espondilodiscite piogênica (continuação).

Referências	Tipo de estudo	Características epidemiológicas	Quadro clínico	Topografia das lesões	Agentes etiológicos mais comuns	Conclusões do estudo
25.	Retrospectivo em um centro de São Paulo. (Período: NI*).	- 24 pacientes; - 62,5% homens; - Idade média: 54 anos (adultos); - Idade média: 03 anos (crianças).	- Alterações neurológicas: 16,7%; - Sintomas constitucionais: 60%; - Dorsalgia: NI*.	- Segmento lombar: 75%; - Outros segmentos: 25%.	- <i>Staphylococcus aureus</i> foi a bactéria mais frequente (percentual: NI*); - Nas formas hematogênicas, as bactérias Gram-negativas predominaram (percentual: NI*).	- VHS <sup>2</sup> é um parâmetro laboratorial útil no diagnóstico das espondilodiscites piogênicas; Tratamento conservador deve ser tentado inicialmente na maioria dos casos; - A abordagem cirúrgica deve levar em consideração o estágio da doença, sendo preferencialmente por via posterior nas fases supurativas e anterior nas demais.
57.	Retrospectivo em um centro do Rio Grande do Sul (dez anos).	- 21 pacientes; - 48% homens; - Idade média: 48,3 ± 25,3 anos.	- Dorsalgia: 81%; - Perda de peso: 48%; - Fraqueza muscular: 48%; Febre: 33%; - Calafrios: 43%; - Sudorese noturna: 14%; - Perda de apetite: 24%.	- Segmento lombar: 52%; Segmento torácico: 19%; Segmento Toracolombar: 24%; Segmento sacroilíaco: 5%.	NI.*	- Observou-se um atraso importante no diagnóstico das infecções de coluna (cinco meses). Deve-se ter uma alta suspeita clínica para permitir um tratamento inicial precoce.

\* NI = não informado. 1. Espondilodiscite piogênica. 2. VHS = velocidade de hemossedimentação. 3 PCR = proteína C reativa. 4 O SSA = *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. 5. ORSA = *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

## APÊNDICE C – PARECER DO CEP

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS  
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESPONDILODISCITE PIOGÊNICA NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO - UNIDADE CENTRO EM BRASÍLIA/DISTRITO FEDERAL.

**Pesquisador:** Guilherme José da Nóbrega Danda

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 19249219.0.0000.0022

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.793.618

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP - APS de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se a favor da situação "APROVADO" para o projeto de pesquisa proposto.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	decl1.odt	03/01/2020 14:47:51	Mauren Alexandra Sampaio	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1414632.pdf	22/11/2019 18:32:38		Aceito
Outros	CARTA.docx	22/11/2019 18:32:15	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel.pdf	22/11/2019 18:31:18	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/11/2019 18:31:08	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento.pdf	22/11/2019 18:31:00	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	18/11/2019 10:04:03	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_isencaio.pdf	18/11/2019 10:03:43	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_definitivo.pdf	16/11/2019 21:53:23	Guilherme José da Nóbrega Danda	Aceito



**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

<b>Endereço:</b> SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar	
<b>Bairro:</b> SMHS	<b>CEP:</b> 70.334-900
<b>UF:</b> DF	<b>Município:</b> BRASÍLIA
<b>Telefone:</b> (61)3319-1494	<b>E-mail:</b> comiteeticapesquisa@sarah.br

Continuação do Parecer: 3.793.618

BRASÍLIA, 03 de Janeiro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Mauren Alexandra Sampaio**  
**(Coordenador(a))**

## **APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

**TÍTULO DO PROJETO:** Espondilodiscite Piogênica Na Rede Sarah De Hospitais De Reabilitação - Unidade Centro Em Brasília / Distrito Federal

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA

Prezado(a) Sr(a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes atendidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação (Unidade Centro localizado na cidade de Brasília / Distrito Federal) com infecção bacteriana na coluna vertebral, bem como as principais alterações encontradas nos exames laboratoriais e de imagem e a resposta ao tratamento instituído.

Você foi selecionado (a) porque foi atendido (a) nessa Instituição entre o período de janeiro de 1999 e dezembro de 2018 com diagnóstico de infecção bacteriana de coluna confirmado pelos sinais e sintomas, exames laboratoriais e de imagem, necessitando de uso de antibiótico e não apresenta nenhum critério de exclusão da pesquisa (tratamento realizado em outro hospital, ausência de acompanhamento ambulatorial no primeiro ano após o tratamento, infecção na coluna por outros microorganismos como fungo ou tuberculose, ausência de informações sobre o tratamento e abandono ou uso irregular dos antibióticos no período de tratamento).

A sua participação é voluntária e consiste apenas na autorização da coleta de informações clínicas, laboratoriais, radiológicas e do tratamento existentes no seu prontuário durante o período em que esteve tratando nessa Instituição dessa infecção.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação, quando da apresentação dos resultados em publicação científica ou educativa, uma vez que os resultados serão sempre apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa.

Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhum pagamento por participar desse estudo. Não há ainda riscos associados a sua participação. No entanto, no caso de eventuais danos e despesas não previstas, você terá direito a ressarcimento e indenizações garantidos e pagos pelo pesquisador.

---

Rubrica do participante

---

Rubrica do pesquisador

Entretanto, você poderá se recusar a participar dessa pesquisa a qualquer momento bastando para isso informar ao pesquisador responsável, não havendo nenhum prejuízo caso necessite de atenção à saúde na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, se esta for a sua decisão.

Os resultados dessa pesquisa servirão para conhecermos melhor os diversos aspectos dessa infecção em nosso meio, a sua história natural e a resposta ao tratamento, trazendo benefícios direto para todas as pessoas atendidas com essa doença.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o e-mail do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Guilherme José da Nóbrega Danda. Telefone: (61) 98116-2248 ou e-mail: [gnobrega@sarah.br](mailto:gnobrega@sarah.br).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais, que poderá ser contatado em caso de questões éticas, pelo telefone: (61) 3319-1494 ou e-mail: [comiteeticapesquisa@sarah.br](mailto:comiteeticapesquisa@sarah.br).

NOME DO PARTICIPANTE:

---

Assinatura do participante ou representante legal

Data:

NOME DO PESQUISADOR: GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA

---

Assinatura do pesquisador

Data:

**APÊNDICE E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS RESPONSÁVEIS PELOS MENORES DE 18 ANOS.**

**TÍTULO DO PROJETO:** ESPONDILODISCITE PIOGÊNICA NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO - UNIDADE CENTRO EM BRASÍLIA / DISTRITO FEDERAL

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA

Prezado (a) Sr(a),

O (A) menor sob sua responsabilidade está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estudará os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes atendidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação (Unidade Centro localizado na cidade de Brasília / Distrito Federal) com infecção bacteriana na coluna vertebral, bem como as principais alterações encontradas nos exames laboratoriais e de imagem e a resposta ao tratamento instituído.

O(A) menor foi selecionado (a) porque foi atendido (a) nessa Instituição entre o período de janeiro de 1999 e dezembro de 2018 com diagnóstico de infecção bacteriana de coluna confirmado pelos sinais e sintomas, exames laboratoriais e de imagem, necessitando de uso de antibiótico e não apresenta nenhum critério de exclusão da pesquisa (tratamento realizado em outro hospital, ausência de acompanhamento ambulatorial no primeiro ano após o tratamento, infecção na coluna por outros microorganismos como fungo ou tuberculose, ausência de informações sobre o tratamento e abandono ou uso irregular dos antibióticos no período de tratamento).

A sua participação é voluntária e consiste apenas na autorização da coleta de informações clínicas, laboratoriais, radiológicas e do tratamento existentes no prontuário do (a) menor durante o período em que esteve tratando nessa Instituição dessa infecção.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação, quando da apresentação dos resultados em publicação científica ou educativa, uma vez que os resultados serão sempre apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa.

Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhum pagamento por participar desse estudo. Não há ainda riscos associados a sua participação. No entanto, no caso de eventuais danos e despesas não previstas, você terá direito a ressarcimento e indenizações garantidos e pagos pelo pesquisador.

---

Rubrica do responsável legal

---

Rubrica do pesquisador

Entretanto, você poderá se recusar a participar dessa pesquisa a qualquer momento bastando para isso informar ao pesquisador responsável, não havendo nenhum prejuízo caso necessite de atenção à saúde na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, se esta for a sua decisão.

Os resultados dessa pesquisa servirão para conhecermos melhor os diversos aspectos dessa infecção em nosso meio, a sua história natural e a resposta ao tratamento, trazendo benefícios direto para todas pessoas atendidas com essa doença.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o e-mail do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e a participação do (a) menor, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Guilherme José da Nóbrega Danda. Telefone: (61) 98116-2248. e-mail: [gnobrega@sarah.br](mailto:gnobrega@sarah.br).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais, que poderá ser contatado em caso de questões éticas, pelo telefone: (61) 3319-1494 ou e-mail: [comiteeticapesquisa@sarah.br](mailto:comiteeticapesquisa@sarah.br).

NOME DO PARTICIPANTE:

---

Assinatura do representante legal

Data:

NOME DO PESQUISADOR: GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA

---

Assinatura do pesquisador

Data:

## **APÊNDICE F- TERMO DE ASSENTIMENTO PARA MENORES DE 18 ANOS**

**TÍTULO DO PROJETO:** ESPONDILODISCITE PIOGÊNICA NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO - UNIDADE CENTRO EM BRASÍLIA / DISTRITO FEDERAL

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA

Você está sendo convidado para participar da pesquisa clínica denominada “Espndilodiscite Piogênica na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação - Unidade Centro em Brasília / Distrito Federal”, realizada pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB) em parceria com a Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação.

Você foi selecionado para pesquisa porque teve infecção na coluna (espondilodiscite piogênica) e foi tratado na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação (Unidade Centro em Brasília / Distrito Federal) entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018.

Queremos saber o que os pacientes com infecção na coluna sentem, quais são as principais alterações encontradas nos exames de sangue e de imagem e como eles ficam após o tratamento.

Seus pais ou responsáveis sabem de tudo o que vai acontecer na pesquisa e permitiram a sua participação. No entanto, você não precisa participar da pesquisa se não quiser e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa envolverá apenas a coleta das informações existentes no hospital durante o tempo em que esteve tratando dessa infecção. Você não precisa comparecer ao hospital e não haverá necessidade de fazer nenhum exame ou tratamento a mais.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa e também não daremos a estranhos as informações que forem obtidas do seu caso. Além disso, os resultados desse trabalho vão ser analisados e publicados em revistas médicas sem identificar o seu nome e dos outros participantes.

Seus pais ou responsáveis não terão gastos e não há riscos associados a sua participação, porém no caso de eventuais danos e despesas não previstas, eles terão direito a pagamentos compensatórios feitos pelo pesquisador.

---

Rubrica do (a) menor

---

Rubrica do (a) responsável legal

---

Rubrica do pesquisador

Se precisar, você ou os seus pais / responsáveis podem entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais pelo telefone : ( 61 ) 3319 - 1494 ou e-mail [comiteeticapesquisa@sarah.br](mailto:comiteeticapesquisa@sarah.br) ou com o médico responsável pela pesquisa Guilherme José da Nóbrega Danda pelo telefone (61) 98116-2248 ou e-mail [gnobrega@sarah.br](mailto:gnobrega@sarah.br) para tirar alguma dúvida ou fazer alguma pergunta.

( ) ACEITO PARTICIPAR DA PESQUISA

( ) NÃO ACEITO PARTICIPAR DA PESQUISA

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) menor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

**APÊNDICE G – SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DE TCLE / TERMO DE ASSENTIMENTO.**

**AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO**

**SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) E DO TERMO DE ASSENTIMENTO PARA MENORES DE 18 ANOS**

Solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais a isenção da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do Termo de Assentimento (menores de 18 anos) para o projeto de pesquisa intitulado “ Espondilodiscite Piogênica na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Centro em Brasília / Distrito Federal”, que tem como objetivo analisar os aspectos epidemiológicos, clínicos e de resposta ao tratamento instituído nos pacientes atendidos nesta Instituição com espondilodiscite piogênica. Trata-se de uma coorte histórica com dados obtidos a partir da revisão de prontuários no período de 20 anos (1999 – 2018). A isenção se justifica por se tratar de uma coorte de pacientes de longa duração, envolvendo muitos indivíduos já falecidos além de outros que já não mais acompanham nesta Instituição e que, assim, porventura, teremos dificuldade em contactar pelos veículos de comunicação disponíveis (telefone, e-mai, etc.).

As informações serão utilizadas única e exclusivamente para o cumprimento dos objetivos previstos nessa pesquisa, reiterando o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante bem como a sua dignidade. Serão cumpridos todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos previstos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Brasília, 18/11/2019

---

**GUILHERME JOSÉ DA NÓBREGA DANDA**

**- pesquisador responsável pelo estudo –**



Paciente: \_\_\_\_\_ Enfermaria: \_\_\_\_\_

Critério de inclusão: presente ( ) ausente ( ).

Critério de exclusão: presente ( ) ausente ( ). Qual: \_\_\_\_\_

### PARTE 1. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS / CRITÉRIOS DO ESTUDO

A – Registro: \_\_\_\_\_ B. Ano: \_\_\_\_\_ C. Procedência (Estado) : \_\_\_\_\_.

D- Idade: \_\_\_\_ anos

E Sexo: M ( )1 / F( )2

F - **Escolaridade:** Analfabeto ( ) 1 / Alfabetizado ( ) 2 / Fundamental incompleto ( ) 3 / Fundamental completo ( ) 4 / Médio/incompleto ( ) 5 / Médio/completo ( ) 6 / Superior/incompleto ( ) 7 / Superior/completo ( ) 8 / Pós-grad ( ) 9.

### PARTE 2. QUADRO CLÍNICO

Dados clínicos presentes à admissão (Assinalar para cada item Sim - 1 Não - 2)

SINAL / SINTOMA	1	2	SINAL / SINTOMA	1	2
G: Dor relatada em região dorsal			K: sudorese noturna		
H: Dor à palpação da coluna vertebral			L: sintomas neurológicos		
I: Febre (T ≥ 37,5°C)			M: limitação da movimentação da coluna		
J: perda de peso			N: existência de deformidades		

O. **IMC:** Valor numérico \_\_\_\_ NM ( ) 1. **P. Classificação do IMC:** Baixo Peso( )1 / Peso normal ( ) 2 / Sobrepeso ( ) 3 / Obesidade Grau I ( ) 4 / Obesidade Grau II ( ) 5 / Obesidade Grau III ( ) 6 .

Q. **Sintoma Inicial:** Dor relatada em região dorsal ( ) 1 / Dor à palpação da coluna vertebral ( ) 2 / Febre (T ≥ 37,5°C) ( ) 3 / Perda de peso ( ) 4 / Sudorese noturna ( ) 5 / Sintomas neurológicos ( ) 6/ Limitação da movimentação da coluna ( ) 7 / Deformidades ( ) 8 / Outro ( ) 9 \_\_\_\_\_.

R. **Tempo para diagnóstico:** tempo entre o surgimento dos sintomas e diagnóstico da infecção \_\_\_\_ meses.

S. **Quadro neurológico:** Espasticidade( ) 1 / Dor radicular ( ) 2 / Diminuição de força em MMII ( ) 3 / Diminuição de força em MMSS ( ) 4 / Diminuição de força em MMII e MMSS ( ) 5 / Alteração de sensibilidade ( ) 6 / Alteração esfíncter vesical ou intestinal ( ) 7 / Disfunção

eréttil ( ) 8 / Diminuição de força e sensibilidade ( ) 9 / Diminuição de força, sensibilidade e esfinteriana ( ) 10 / Outros ( ) 11 / Quais\_\_\_\_\_ .

**T. Mobilidade:** deambula sem auxílio-locomção ( ) 1 / uso de auxílio-locomção ( ) 2 / não deambula ( ) 3.

**U. Nível sensitivo:** cervical ( ) 1 / torácico ( ) 2 / lombossacro ( ) 3.

**V. Nível motor:** cervical ( ) 1 / torácico ( ) 2 / lombossacro ( ) 3.

**W. AISA:** A ( ) 1 / B ( ) 2 / C ( ) 3 / D ( ) 4 / E ( ) 5 **X. FRANKEL:** A ( ) 1 / B ( ) 2 / C ( ) 3 / D ( ) 4 / E ( ) 5.

### PARTE 3. FATORES DE RISCO

Assinalar para cada item Sim - 1 Não - 2:

FATOR DE RISCO	1	2	FATOR DE RISCO	1	2
Y. Diabetes mellitus			AJ Doença renal crônica		
Z. Hipertensão arterial			AK. Hemodiálise		
AA. Fumo			AL. ICC		
AB. Álcool			AM. Infecção bacteriana à distância		
AC. Drogas ilícitas			AN. Tuberculose prévia		
AD. Osteoartrose de coluna			AO. HIV		
AE. Hérnia de disco			AP. Hepatite B		
AF. Câncer			AQ. Hepatite C		
AG. Corticóide / Imunossupressores			AR. Internação hospitalar < 3 anos		
AH. Doenças reumatológicas			AS. Cirurgia < 3 anos (não coluna)		
AI. Doença hepática crônica			AT. Procedimento de coluna		

**AU. Sítio da cirurgia recente (exceto de coluna):** Cirurgia abdominal ( ) 1 / Cirurgia torácica ( ) 2 / Cirurgia cardíaca ( ) 3 / Cirurgia do TGU ( ) 4 / Cirurgia ginecológica ( ) 5 / Neurocirurgia ( ) 6 / Cirurgia ortopédica ( ) 7 / Cirurgia de Cabeça e Pescoço ( ) 8 / Cirurgia vascular ( ) 9 / Cirurgia plástica ( ) 10 / Cirurgia de pele e partes moles ( ) 11 / Outras ( ) 12.

**AV. Cirurgia prévia (exceto de coluna) - quanto tempo antes da admissão foi realizada:** \_\_\_\_ meses NA ( ) 999.

**AW. Internação hospitalar < 3 anos – quanto tempo antes da admissão:** \_\_\_\_ meses NA ( ) 999.

**AX. Infecção bacteriana à distância - Qual foco ?** TGU ( ) 1 / Respiratório ( ) 2 / Pele e partes moles ( ) 3 / Dentário ( ) 4 / Seios da face ( ) 5 / Sistema nervoso central ( ) 6 / TGI ( ) 7 / Ouvido ( ) 8 / endocardite ( ) 9 / Infecção osteoarticular ( ) 10 / outro sítio ( ) 11.

**AY. Infecção bacteriana à distância – Há quanto tempo antes da admissão?** \_\_\_\_ dias;  
infecção vigente à admissão ( ) 0.

**AZ. Procedimento de coluna prévio – Qual?** Cirurgia ( ) 1 / Trauma ( ) 2 / Procedimento anestésico ( ) 3 / Injeção de medicamentos ( ) 4 / Outros ( ) 5.

**BA. Procedimento de coluna prévia - Há quanto tempo antes da admissão ?** \_\_\_\_ meses  
NA ( ) 999.

#### PARTE 4. CLASSIFICAÇÃO

**BB. Classificação fisiopatológica:** hematogênica (se infecção à distância) ( ) 1 / contiguidade ( ) 2 / inoculação direta pós-operatória ( ) 3 / inoculação direta por outras formas ( ) 4 / não determinada ( ) 5.

**BC. Local de aquisição:** comunitária ( ) 1 / IRAS ( ) 2 .

**BD. É uma Infecção do Sítio Cirúrgico?:** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2 / NA ( ) 3.

#### PARTE 5. DADOS LABORATORIAIS

Assinalar para cada item Sim - 1 Não - 2 NM – 3:

EXAME LABORATORIAL admissão	1	2	3	EXAME LABORATORIAL admissão	1	2	3
<b>BE.</b> Anemia				<b>BI.</b> Trombocitopenia			
<b>BF.</b> Leucopenia				<b>BJ.</b> Elevação do VHS			
<b>BG.</b> Leucocitose				<b>BK.</b> Elevação da Proteína C Reativa			
<b>BH.</b> Trombocitose				<b>BL.</b> Elevação da Procalcitonina			

**Curva do VHS – Se NA- 999**

Valor na admissão	Quando começou a Cair em dias ?	Quando normalizou em dias ?	Valor na alta hospitalar	Valor em 01 ano
<b>BM -</b>	<b>BN -</b>	<b>BO -</b>	<b>BP -</b>	<b>BQ-</b>

**Curva do PCR – Se NA- 999**

Valor na admissão	Quando começou a Cair em dias ?	Quando normalizou em dias ?	Valor na alta hospitalar	Valor em 01 ano
<b>BR -</b>	<b>BS -</b>	<b>BT -</b>	<b>BU -</b>	<b>BV -</b>

**Curva da Procalcitonina – Se NA- 999**

Valor na admissão	Quando começou a Cair em dias ?	Quando normalizou em dias ?	Valor na alta hospitalar	Valor em 01 ano
<b>BW -</b>	<b>BX -</b>	<b>BY -</b>	<b>BZ -</b>	<b>CA-</b>

**Hemoculturas: CB** coletadas: Sim ( ) 1 / Não ( ) 2 **CC. Resultado:** Positivo ( ) 1 / Negativo ( ) 2 / NA ( ) 999. **CD** Agente isolado: \_\_\_\_\_.

**Urocultura: CE** coletadas: Sim ( ) 1 / Não ( ) 2 **CF. Resultado:** Positivo ( ) 1 / Negativo ( ) 2 / NA ( ) 999. **CG** Agente isolado: \_\_\_\_\_.

#### **PARTE 6. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS**

**CH Exame:** Rx de coluna ( ) 1 / TC de coluna com contraste ( ) 2 / TC de coluna sem contraste ( ) 3 / RNM com contraste ( ) 4 / RNM sem contraste ( ) 5 / Cintilografia ( ) 6.

**CI Ecocardiograma:** Sim ( ) 1 Não ( ) 2 / **CJ** Sinais de endocardite: Sim ( ) 1 Não ( ) 2 .

**CK Complicações:** aracnoidite ( ) 1 / abscesso de psoas ( ) 2 / abscesso paravertebral ( ) 3 / abscesso epidural ( ) 4 / abscesso subdural ( ) 5 / Compressão medular ( ) 6 / Compressão de cauda equina ( ) 7 / Plastrão paravertebral ( ) 8 / Plastrão epidural ( ) 9 / Sem alterações ( ) 10.

**CL Topografia:** cervical ( ) 1 / cervicotorácica ( ) 2 / torácica ( ) 3 / toracolombar ( ) 4 / lombar ( ) 5 / lombossacra ( ) 6 / sacral ( ) 7 / Outras ( ) 8.

**CM.** Nº de vértebras acometidas \_\_\_\_\_ vértebras.

#### **PARTE 7. OBTENÇÃO DA CULTURA DO FRAGMENTO ÓSSEO OU DISCO**

**CN. Modo:** Biópsia percutânea guiada por CT ( ) 1 / Biópsia percutânea guiada por fluoroscopia ( ) 2 / biópsia aberta inicial ( ) 3 / Biópsia percutânea seguida de biópsia aberta ( ) 4 / biópsias percutâneas em momentos diferentes ( ) 5 / Não obtida ( ) 6 / Biópsia aberta seguida de percutânea ( ) 7.

**CO. Número de fragmentos totais obtidos:** \_\_\_\_\_ fragmentos. . **CP Enviou para histopatologia:** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2.

**CQ Resultado da histopatologia:** Conclusivo ( ) 1 / Não conclusivo ( ) 2 .

**CR Resultado da cultura da biópsia:** Positivo ( ) 1 / Negativo ( ) 2 .

**CS Qual o modo de obtenção que foi + na cultura:** percutânea ( ) 1 / aberta ( ) 2 / HMC ( ) 3.

**CT. Etiologia:** Monomicrobiana ( ) 1 / Polimicrobiana ( ) 2 / Cultura negativa ( ) 3.

**CU. Agentes isolados:** \_\_\_\_\_

**CV. Assinale se multirresistente ?** MRSA ( ) 1 / SCN MR ( ) 2 / ESBL ( ) 3 / KPC ( ) 4 / Ampc.( ) 5. / Pseudomonas MR ( ) 6 / Acinetobacter MR ( ) 7 / *S. aureus* quinolona resistente ( ) 8 / Gram negativo quinolona resistente ( ) 9 / VRE ( ) 10 / Outros ( ) 11 \_\_\_\_\_ / Não é MR ( ) 12.

## PARTE 8. TRATAMENTO

**CW. Modo de tratamento:** Conservador ( ) 1 / Cirúrgico 1 Tempo ( ) 2 / Cirúrgico 2 Tempos ( ) 3.

**CX. Quanto tempo** entre o início dos sintomas e a cirurgia: \_\_\_\_\_ dias NA ( ) 999.

**CY. Motivo da cirurgia:** déficit neurológico agudo ou progressivo ( ) 1 / abscesso epidural ou paraespinal com compressão da medula espinhal ou radicular ( ) 2 / instabilidade na coluna ( ) 3 / deformidade espinhal ( ) 4 / Deterioração clínica apesar do tratamento adequado ( ) 5 / Dor intensa não responsiva ao tratamento conservador ( ) 6 / Retirada de material de síntese infectado ( ) 7 / outros ( ) 8.

**CZ Via:** anterior ( ) 1 / posterior ( ) 2 / duas vias ( ) 3 / **DA Enxertia:** Não ( ) 1 / Autoenxertia ( ) 2 / Aloenxertia ( ) 3.

**DB. Tipo de cirurgia:** desbridamento, descompressão e biópsia ( ) 1 / desbridamento, descompressão, biópsia e estabilização ( ) 2 / apenas drenagem do abscesso ( ) 3.

**DC. Implante:** Não envolveu ( ) 1 / Colocação apenas ( ) 2 / Retirada apenas ( ) 3 / Retirado e colocado ao mesmo tempo ( ) 4 / Retirado e colocado em momentos distintos ( ) 5.

**DD. Uso de ATB antes do diagnóstico:** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2.

**DE. Usou antibiótico quanto tempo antes da biópsia ?** \_\_\_\_ dias .

**DF Modalidade de TTO antimicrobiano:** tratamento empírico exclusivo ( ) 1 / tratamento direcionado exclusivo ( ) 2 / tratamento empírico inicial seguido do descalonamento guiado por cultura ( ) 3.

**Tratamento empírico (classe de ATB) DG (ATB1) DH (ATB2):** Penicilinas ( ) 1 / Cefalosporinas ( ) 2 / Carbapenêmicos ( ) 3 / Piperacilina-tazobactam ( ) 4 / Quinolonas ( ) 5 / Glicopeptídeos ( ) 6 / Clindamicina ( ) 7 / Macrolídeos ( ) 8 / Rifampicina ( ) 9 / Linezolida ( ) 10 / Daptomicina ( ) 11 / Outros ( ) 12: \_\_\_\_\_.

**Tratamento direcionado (classe de ATB) DI (ATB1) DJ (ATB2):** Penicilinas ( ) 1 / Cefalosporinas ( ) 2 / Carbapenêmicos ( ) 3 / Piperacilina-tazobactam ( ) 4 / Quinolonas ( ) 5 / Glicopeptídeos ( ) 6 / Clindamicina ( ) 7 / Macrolídeos ( ) 8 / Rifampicina ( ) 9 / Linezolida ( ) 10 / Daptomicina ( ) 11 / Outros ( ) 12: \_\_\_\_\_.

**DK Tempo EV:** \_\_\_\_ semanas / **DL Tempo VO :** \_\_\_\_ semanas / **DM. Tempo total:** \_\_\_\_ semanas

**DN Uso de órtese ou colete ?** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2

## PARTE 9. DESFECHOS CLÍNICOS

**DO. Tempo de internação hospitalar:** \_\_\_\_ dias. **DP. Número de consultas ambulatoriais no 1º ano:** 1 consulta ( ) 1 / 2 consultas ( ) 2 / 3 consultas ( ) 3 / 4 consultas ( ) 4 / 5 consultas ( ) 5 / 6 consultas ( ) 6 / 7 consultas ( ) 7 / 8 consultas ( ) 8 / + 8 consultas ( ) 9.

**DQ Período total de acompanhamento ambulatorial:** \_\_\_\_ meses.

**DR. Ainda se encontra em acompanhamento ambulatorial ?** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2.

**DS Cura em 01 ano:** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2. **DT Óbito intra-hospitalar:** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2.

**DU Óbito durante 01 ano de seguimento:** Sim ( ) 1 / Não ( ) 2 .

**DV Recorrência em 01 ano de seguimento:** Sim, diagnóstico clínico ( ) 1 / Sim, diagnóstico microbiológico ( ) 2 / Não ( ) 3.

**DW Motivo da recorrência:** piora algica ( ) 1 / surgimento e/ou piora neurológica ( ) 2 / deformidade ( ) 3 / propagação da infecção ( ) 4 / outro ( ) 5.

**DX Persistência de sintomas residuais (sequelas) :** Sim, dor ( ) 1 / Sim, déficit neurológico ( ) 2 / Não ( ) 3.

**DY Aspecto radiológico em 01 ano (RNM):** melhora ( ) 1 / sem alterações ( ) 2 / piora ( ) 3.

**DZ Em quanto tempo se observou melhora na RNM ?** \_\_\_\_\_ meses.

**EA AISA (em 01 ano) :** A ( ) 1 / B ( ) 2 / C ( ) 3 / D ( ) 4 / E ( ) 5 **EB. FRANKEL (em 01 ano):** A ( ) 1 / B ( ) 2 / C ( ) 3 / D ( ) 4 / E ( ) 5.

**EC VAS admissional:** \_\_\_\_\_

**ED VAS em 01 ano:** \_\_\_\_\_

Excetuando a admissão (registrar apenas data), para cada situação, mencione a data e o desfecho (1 – cura, 2 – recorrência, 3- melhora, 4 – piora, 5 – estável, 6 - abandono, 7- NA) respectivamente.

Admissão	Alta		1ª Consulta		2ª Consulta	
EE.	EF.	EG.	EH.	EI	EJ	EK
3ª Consulta		4ª Consulta		5ª Consulta		
EL	EM	EN	EO	EP	EQ	
6ª Consulta		7ª Consulta		8ª Consulta		
ER	ES	ET	EU	EV	EW	
9ª Consulta		10ª Consulta		11ª Consulta		
EX	EY	EZ	FA	FB	FC	
12ª Consulta	FD		FE			