

Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana no pé diabético infectado

Microbiological species and antimicrobial resistance profile in patients with diabetic foot infections

Alexandre Faraco de Oliveira¹, Horácio de Oliveira Filho²

Resumo

Introdução: As infecções no pé diabético são um problema de difícil solução, que costumam exigir internação hospitalar e expõem os pacientes ao risco de amputações. Determinar os patógenos mais prevalentes auxilia na escolha de antimicrobianos, podendo reduzir mutilações. **Objetivo:** Determinar o perfil microbiológico e a resistência a antimicrobianos em uma série de pacientes com pé diabético infectado. **Material e métodos:** estudo epidemiológico, retrospectivo e descritivo, através da análise de prontuários de pacientes diabéticos, com lesões plantares, submetidos a tratamento cirúrgico, num período de 24 meses, em um hospital público. Foram coletados dados referentes a idade, sexo, tempo de internamento, cultura da lesão, antimicrobianos utilizados, resistência bacteriana e cirurgias realizadas, com análise estatística da média e desvio padrão. **Resultados:** Em 66 internações de pacientes diabéticos, na maioria de idosos (77%), o tempo de internação variou de 02 a 29 dias, com média de 12,42; exigiram-se 91 procedimentos cirúrgicos, resultando algum tipo de amputação em 65% dos casos. O grupo de bactérias mais frequente foi das enterobactérias (47%), seguido por estafilococos (27%). Três pacientes (4,5%) apresentaram germes multirresistentes. Dentre os antimicrobianos utilizados, a clindamicina foi o que apresentou resistência no maior número de vezes, em 39 internações (59%), seguido da cefalexina, em 24 internações (36%). **Conclusões:** As infecções no pé diabético estiveram mais relacionadas a germes encontrados na comunidade, em especial os enterococcus. A resistência bacteriana foi bastante ampla, sendo mais comumente associada a drogas de uso oral, em particular clindamicina e cefalexina.

Palavras-chave: pé diabético; farmacoresistência bacteriana; complicações do diabetes.

Abstract

Introduction: Diabetic foot infections are a difficult problem to solve, often requiring hospitalization and exposing patients to the risk of amputations. Identification of the most prevalent pathogens is useful for administration of antibiotic therapy, and can reduce mutilations. **Objective:** To identify the microbiological profile and resistance to antimicrobial drugs in a series of patients with infected diabetic feet. **Material and methods:** an epidemiological, retrospective and descriptive study based on analysis of medical records from diabetic patients with plantar lesions who underwent surgical treatment over a 24-month period at a public hospital. Data were collected on age, sex, length of hospital stay, cultures from lesions, antibiotic therapy administered, bacterial resistance and surgeries conducted, with statistical analysis of means and standard deviations. **Results:** There were 66 admissions of diabetic patients, the majority elderly people (77%). Hospital stays ranged from 2 to 29 days, with a mean of 12.42. There were 91 surgical procedures, resulting in some kind of amputation in 65% of cases. The most common bacterial group was enterobacteria (47%), followed by staphylococci (27%). Three patients (4.5%) had multi-resistant organisms. Resistance to clindamycin was the most common at 39 admissions (59%), followed by resistance to cephalexin, seen in 24 admissions (36%). **Conclusions:** Diabetic foot infections were most often caused by germs found in the community, in particular the enterococci. Bacterial resistance was very widespread and was most commonly associated with drugs for oral administration, in particular clindamycin and cephalexin.

Keywords: diabetic foot; bacterial drug resistance; diabetes complications.

¹Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC, Lages, SC, Brasil.

²Clínica Ana Carolina Lages, Lages, SC, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Fevereiro 04, 2014. Aceito em: Julho 10, 2014

■ INTRODUÇÃO

O paciente diabético está exposto ao risco de desenvolver diversas complicações em múltiplos sistemas. As lesões plantares dos diabéticos costumam ser o resultado de uma série de alterações metabólicas, vasculares e neuropáticas, que atuam de forma sinérgica, acometendo os pés dos pacientes^{1,2}. Estas alterações favorecem uma cadeia de eventos, que compreendem uma maior propensão a desenvolver lesões de pele e a dificuldade da cicatrização destas lesões, expondo o paciente ao risco de infecções, por vezes, graves e extensas³.

Os esforços devem ser dirigidos no sentido de se realizar o diagnóstico precoce da infecção da úlcera diabética, pois a infecção determina um aumento de até 56 vezes o risco de hospitalização e em até 155 vezes o risco de amputação^{4,5}. Além dos prejuízos para os pacientes, o tratamento hospitalar do pé diabético costuma ser de alto custo para o sistema de saúde. Estes pacientes, mesmo após a alta hospitalar, costumam necessitar de cuidados permanentes e, por vezes, de outras internações para tratar o mesmo problema⁶.

Ainda que existam protocolos destinados a aplicação de antimicrobianos de forma empírica para o tratamento do pé diabético, o conhecimento da microbiota de uma determinada região e, mais ainda, de um determinado hospital pode contribuir de forma decisiva para a escolha do antimicrobiano mais adequado, o que impacta diretamente no sucesso do tratamento^{3,4}. Neste estudo, buscamos identificar os germes mais prevalentes, bem como a resistência aos antimicrobianos em um hospital público no interior do Estado de Santa Catarina.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos um estudo epidemiológico, retrospectivo, através da análise de prontuários dos pacientes internados em um hospital público de média complexidade para o tratamento de doenças vasculares, num período de 24 meses, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. Para realização da pesquisa, obtivemos autorização da instituição hospitalar e a aprovação do trabalho junto ao comitê de ética em pesquisa, sob o número 044/12.

Buscamos, através dos dados de registro no centro cirúrgico, a listagem de todos os pacientes submetidos a tratamento pela cirurgia vascular. Foram selecionados aqueles com procedimentos cirúrgicos possíveis de serem utilizados para o tratamento do pé diabético, sendo incluídos:

debridamentos, fasciotomias, amputações menores e maiores, limpeza e curativo cirúrgico.

Neste levantamento, incluímos na amostra, de forma consecutiva, todos os prontuários que revelassem que os pacientes apresentavam Diabetes Mellitus e tivessem sido submetidos a tratamento cirúrgico para o tratamento de lesões que se caracterizam como pé diabético, ainda que tais lesões não tenham sido classificadas em determinado tipo de úlcera.

Consideramos pacientes portadores de lesões caracterizadas como pé diabético aqueles cujos registros nos prontuários relatassem ter neuropatia periférica, através do relato de sintomas, como parestesia/hipoestesia/anestesia e/ou sinais, como deformidades plantares ou de pododáctilos (dedos em garra, dedos em martelo), ulcerações indolores e ulcerações plantares, além de testes específicos para neuropatia, como insensibilidade ao monofilamento de 10 g, alteração ao teste com diapasão 128 Hz e abolição do Reflexo Aquileu.

Foram excluídos dez pacientes, por estes apresentarem lesão macrovascular, diagnosticada através de ultrassonografia Doppler e, portanto, necessitarem de tratamento cirúrgico e/ou endovascular para estas lesões; note-se que estes pacientes foram encaminhados para tratamento em centro de alta complexidade.

Na revisão dos prontuários, foram coletados dados referentes a idade, sexo, tempo de internamento, cultura da lesão, antimicrobianos utilizados, resistência bacteriana e cirurgias realizadas. O material utilizado para cultura foi sempre obtido durante o procedimento cirúrgico, através de biópsia do local infectado após limpeza prévia do mesmo, sendo preferencialmente coletados tecidos ósseos e tendíneos. O material coletado foi depositado em frasco estéril com solução salina e transportado imediatamente ao laboratório. Utilizou-se o método manual, tanto para a cultura, quanto para o antibiograma, sendo que os meios de cultura foram: MacConkey, agar chocolate, agar sangue e agar Cled. Não dispúnhamos de meio de cultura para germes anaeróbios. Analisamos estatisticamente os dados a partir do cálculo de valores de média e desvio padrão.

■ RESULTADOS

Foram selecionadas 66 internações, as quais estavam de acordo com os objetivos do estudo, sendo então submetidas à análise. Dois pacientes internaram por duas vezes, um paciente por três vezes e uma paciente apresentou seis internações, de forma

que 57 pacientes compuseram estas 66 internações, sendo 27 homens e 30 mulheres. Houve predomínio da população idosa: dos 57 pacientes, 44 (77%) eram maiores de 60 anos, com média de 65 anos. O tempo de internação variou de 02 a 29 dias, com média de 12,42 e desvio padrão de 6,67.

Foram necessários 91 procedimentos cirúrgicos, resultando em algum tipo de amputação em 65% dos casos. O grupo de bactérias mais frequente foi das enterobactérias (47%), seguido por estafilococos (27%). Três pacientes (4,5%) apresentaram *Staphylococcus aureus* multirresistente (Tabela 1).

Dentre os diversos antimicrobianos utilizados, a clindamicina foi o que apresentou resistência no maior número de vezes, em 39 internações (59%), seguido da cefalexina, em 24 internações (36%), (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O perfil de pacientes encontrado nesta amostra, composto de forma predominante por idosos, bem como o alto índice de amputações como tratamento cirúrgico necessário, já havia sido demonstrado em outros estudos que focaram na epidemiologia do paciente com pé diabético⁷. Resultados estes, portanto, esperados, considerando-se que as complicações da doença, diabetes, acometem principalmente aqueles que convivem há mais tempo com a doença².

No paciente diabético, o diagnóstico clínico da infecção pode ser pouco evidente. Diversos fatores, como a doença arterial periférica, a neuropatia e a redução da atividade leucocitária, contribuem para

uma resposta inflamatória limitada e, portanto, sinais e sintomas inflamatórios, por vezes, mostram-se discretos e desproporcionais à gravidade da infecção^{4,8}. Estes mesmos fatores, associados às características anatômicas do pé, também estão implicados no risco de rápida progressão das infecções⁹. Marcadores sorológicos, como provas de atividade inflamatória e dosagem de leucócitos, costumam ter baixa sensibilidade e especificidade⁴.

Entretanto, ainda que os aspectos clínicos que determinam a infecção local possam apresentar-se de forma sutil, estes são ainda a forma mais adequada de diagnosticar a infecção do pé diabético, servindo, inclusive, para quantificar o grau de infecção, conforme proposto pela *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*^{4,10}. Uma vez o diagnóstico estabelecido, o tratamento costuma exigir, além dos procedimentos cirúrgicos de limpeza local, a utilização de terapia antimicrobiana agressiva e ampla, a qual é aplicada, inicialmente, de forma empírica ou com base em protocolos prévios⁸.

Especial cuidado, devemos ter, no que se refere a utilizar critérios relacionados à cultura de lesões para diagnosticar um processo infeccioso. Como, de forma geral, as feridas são colonizadas por

Tabela 2. Resistência a antimicrobianos utilizados no tratamento de pacientes com pé diabético infectado.

Antimicrobiano	n	%
Clindamicina	39	59,0
Cefalexina	24	36,3
Ampicilina/Sulbactam	23	34,8
Sulfametozaxol/Trimetopina	22	33,3
Aztreonam	21	31,8
Ciprofloxacina	19	28,7
Cefuroxima	18	27,2
Ceftriaxone	16	24,2
Levofloxacina	16	24,2
Ceftazidima	15	22,7
Gentamicina	15	22,7
Norfloxacina	15	22,7
Ampicilina	10	15,1
Cefepima	09	13,6
Cloranfenicol	09	13,6
Cefalotina	06	9,0
Cefotaxima	06	9,0
Ertapenem	06	9,0
Meropenem	06	9,0
Pipertazobactam	06	9,0
Eritromicina	05	7,5
Imipenem	05	7,5
Oxacilina	05	7,5
Amicacina	02	3,0

Tabela 1. Bactérias encontradas em cultura profunda de pacientes com pé diabético infectado (n = 66).

Bactéria espécie	n	%	Bactéria grupo
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	22,7	Estafilococcus 27,2
<i>Staphylococcus aureus</i> (multirresistente)	03	4,5	
<i>Escherichia coli</i>	05	7,5	Enterobactérias 48,1
<i>Proteus vulgaris</i>	09	13,6	
<i>Proteus mirabilis</i>	06	9,0	
<i>Enterobacter agglomerans</i>	06	9,0	
<i>Klebsiella ozaenae</i>	02	3,0	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	01	1,5	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	03	4,5	
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	06	9,0	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	07	10,6	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	01	2,3	
Sem crescimento bacteriano	11	16,6	

Obs.: Foram encontrados diferentes tipos de germes na maioria das amostras coletadas.

micro-organismos diversos, a definição de infecção deve se basear em critérios clínicos e não na simples demonstração do crescimento de micro-organismos em cultura^{4,9,11}. Já foi proposto um valor crítico de presença ‘colonizadora’ de bactérias de cerca de 100 mil colônias; contudo, demonstrou-se que patógenos mais virulentos, ainda que em quantidades reduzidas, têm maior potencial de lesar os tecidos do que cepas pouco virulentas, ainda que colonizadoras destes mesmos tecidos^{12,13}. O que se espera é que, com a amostra coletada da ferida, se identifique a bactéria que provavelmente é a responsável pela infecção, e não que se determine a presença ou não de infecção.

Um ponto importante é a coleta da cultura, como demonstrado no estudo de Sotto et al.¹⁴. Deve-se estar atento para evitar a coleta de culturas superficiais, optando-se pela coleta de amostras profundas (biópsia ou curetagem). O resultado costuma ser uma redução do número de patógenos encontrados. Os bacilos gram negativos tornam-se menos frequentes e os cocos gram positivos mais presentes. Observe-se que principalmente o número de germes multirresistentes tende a diminuir. As bactérias consideradas comensais tornam-se menos presentes. Desta forma, o tratamento passa a ser mais adequado, o que tende a se refletir na redução da taxa de amputação e na redução de custos¹⁴.

As sociedades médicas possuem diversos protocolos para o tratamento inicial, empírico, da infecção no pé diabético, porém a determinação da microbiota mais prevalente em cada país, região e hospital pode guiar o médico na utilização da droga mais adequada. Da mesma forma, o conhecimento a respeito do perfil de resistência entre os antibióticos comumente utilizados é desejável^{1,2,8,14}.

Nesta amostra obtida, houve o predomínio de germes comuns fora do ambiente hospitalar e presentes na flora do paciente – enterococcus e estafilococcus –, de acordo com os dados de estudos prévios¹⁵. Embora tais germes tenham apresentado perfis variáveis de resistência, bactérias multirresistentes (*Staphylococcus aureus*) foram incomuns (4,5%), de modo que a maioria dos pacientes pode ser tratada com sucesso no que se refere à terapia antimicrobiana.

Embora exista relação entre a espécie de germe e a sua virulência, em se tratando de pé diabético, não parece haver relação clara entre o tipo do patógeno e a gravidade de infecção¹⁶. Esse fato, possivelmente, está relacionado aos diversos fatores que atuam de forma sinérgica no estabelecimento e na proliferação das lesões do pé diabético⁵.

A resistência bacteriana se manifestou para diversas drogas; entretanto, a clindamicina, comumente

adotada em esquemas empíricos para o tratamento do pé diabético, foi o antibiótico com maior resistência (59%). Cabe ressaltar que, neste estudo, não foram avaliados germes anaeróbios, os quais costumam ser combatidos com o uso de clindamicina; fica, porém, evidente que tal droga não deve ser utilizada de forma isolada, mas sim associada. A utilização da clindamicina e a possibilidade de resistência já foram levantadas em estudo realizado por de Vries et al.¹⁶, em que o uso empírico da associação de clindamicina com ciprofloxacina não obteve os resultados desejados pelos autores, havendo resistência de 15 a 22%. No mesmo estudo, o autor chama atenção para a resistência à ciprofloxacina, droga que, em nossa pesquisa, também apresentou uma taxa elevada (28,7%) de resistência.

Embora não possamos determinar um esquema terapêutico empírico, ideal para o tratamento do pé diabético infectado, o conhecimento dos germes mais frequentes e dos antibióticos mais eficazes constitui informações úteis, especialmente em pacientes com infecção severa e naqueles que não respondem ao tratamento inicial^{17,18}. O monitoramento permanente da flora bacteriana é desejável para a constante atualização de protocolos de tratamento empírico.

Estudos mais amplos e multicêntricos são desejáveis, no sentido de determinar a sensibilidade de patógenos específicos e comparar os perfis de resistência entre diferentes instituições e até mesmo entre os pacientes submetidos a tratamento ambulatorial e hospitalar.

■ CONCLUSÕES

As ulcerações infectadas nos pacientes com pé diabético são mais frequentemente associadas a germes presentes na comunidade, em especial os enterococcus. Germes hospitalares, que, em regra, apresentam maior virulência, foram pouco frequentes. A resistência bacteriana foi demonstrada para diversos grupos de antimicrobianos, sendo mais prevalente entre as drogas com administração oral.

Em mais da metade dos casos, os germes exibiram resistência à clindamicina, droga comumente utilizada para o tratamento empírico do pé diabético, sugerindo que o uso empírico desta droga tende a ter menor efetividade frente a outros antimicrobianos. Casos de bactérias multirresistentes, embora presentes, foram raros.

■ REFERÊNCIAS

1. Caiafa JS, Castro AA, Fidelis C, et al. *Atenção integral ao portador de pé diabético*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar; 2010. <http://sbacv.com.br/pdf/manual-do-pe-diabetico-final.pdf>. Acessado: 10/12/2013.

2. Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 3rd. ed. Itapevi: A. Araújo Silva Farmacêutica; 2009. p. 129-43.
3. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3(0):1-8. <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v3i0.18409>. PMID:22577496
4. Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes*. 2011;2(2):24-32. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v2.i2.24>. PMID:21537457
5. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendler CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-93. <http://dx.doi.org/10.2337/dc05-2425>. PMID:16732010
6. Rezende KF, Nunes MAP, Melo NH, Malerbi D, Chacra AR, Ferraz MB. Internações por pé diabético: comparação entre o custo direto estimado e o desembolso do SUS. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):523-30. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300013>. PMID:18506278
7. Pitta GBB, Castro AA, Soares AMMN, et al. Perfil dos pacientes portadores de pé diabético atendidos no Hospital Escola José Carneiro e na Unidade de Emergência Armando Lages. *J Vasc Bras*. 2005;4:5-10.
8. Lipsky BA, Peters EJG, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):163-78. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2248>. PMID:22271739
9. Lipsky BA. Infections problems of the foot in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *Levin and O'Neal's The diabetic foot*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 305-18.
10. Lipsky BA, and the International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(S1, Suppl 1):S68-77. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.453>. PMID:15150818
11. Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR, et al, and the International Working Group on the Diabetic Foot. Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(12):1380-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02573.x>. PMID:19046235
12. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage*. 1999;45(8):23-7, 29-40, quiz 41-2. PMID:10655866.
13. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):244-69. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.2.244-269.2001>. PMID:11292638
14. Sotto A, Richard JL, Combesure C, et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2010;53(10):2249-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1828-3>. PMID:20571753
15. Carvalho CBM, Neto RM, Aragão LP, Oliveira MM, Nogueira MB, Forti AC. Pé diabético: análise bacteriológica de 141 casos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(3):406-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000300012>.
16. de Vries MG, Ekkelenkamp MB, Peters EJ. Are clindamycin and ciprofloxacin appropriate for the empirical treatment of diabetic foot infections? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(3):453-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1977-7>. PMID:24220766
17. Sader HS, Durazzo A. Terapia antimicrobiana nas infecções do pé diabético. *J Vasc Bras*. 2003;2:61-6.
18. Fernandes LF, Pimenta FC, Fernandes FF. Isolamento e perfil de suscetibilidade de bactérias de pé diabético e úlcera de estase venosa de pacientes admitidos no pronto-socorro do principal hospital universitário do estado de Goiás, Brasil. *J Vasc Bras*. 2007;6(3):211-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492007000300003>.

Correspondência

Alexandre Faraco Oliveira
 Rua Marechal Deodoro, 856 – Centro
 CEP 88500-000 – Lages (SC), Brasil
 Tel.: (49) 32243872
 E-mail: afaraco@gmail.com

Informações sobre os autores

AFO - Cirurgião Vascular, Mestre em Envelhecimento Humano pela Universidade de Passo Fundo (UPF) e Especialista em Cirurgia Vascular pela SBACV; é Professor do Curso de Medicina da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC).
 HOF - Cirurgião Vascular, Especialista em Cirurgia Vascular pela Universidade de São Paulo (USP), Especialista em Angiologia e Cirurgia Vascular pela SBACV, Cirurgião Vascular da Clínica Ana Carolina Lages.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: AFO, HOF
 Análise e interpretação dos dados: AFO
 Coleta de dados: AFO
 Redação do artigo: AFO
 Revisão crítica do texto: AFO, HOF
 Aprovação final do artigo*: AFO, HOF
 Análise estatística: AFO
 Responsabilidade geral pelo estudo: AFO, HOF

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.