

Terapia antimicrobiana nas infecções do pé diabético

Antimicrobial therapy in diabetic foot infections

Hélio S. Sader¹, Anai Durazzo²

O paciente diabético apresenta maior propensão a desenvolver úlceras nas extremidades, especialmente nos pés. A presença de neuropatia periférica predispõe a lesões que terão cicatrização mais lenta em decorrência tanto das alterações na vascularização periférica quanto das alterações metabólicas, ambas decorrentes do diabetes. Como qualquer tipo de úlcera, as que ocorrem no pé diabético serão colonizadas pelas bactérias que colonizam a pele. Porém, as alterações na circulação vascular periférica e a neuropatia periférica que acometem o paciente diabético fazem com que a ocorrência de infecção seja mais freqüente, e o controle desta pelo sistema imune, mais difícil¹.

Todos esses fatores devem ser considerados também na escolha da terapia antimicrobiana, uma vez que a chegada do antimicrobiano no sítio infeccioso também será dificultada. Outro fator importante a ser considerado na escolha da terapia antimicrobiana é o tipo de colonização bacteriana que ocorrerá na úlcera do pé diabético. Normalmente, as úlceras de pele são colonizadas por bactérias da microbiota normal da pele, que inclui principalmente os cocos Gram-positivos, aeróbios e, eventualmente, anaeróbios. Dessa maneira,

os patógenos mais freqüentemente isolados em infecções de pele, incluindo úlceras infectadas, são os estreptococos, seguidos dos estafilococos e peptoestreptococos, sendo estes últimos cocos Gram-positivos anaeróbios. Porém, devido ao freqüente contato com profissionais da área da saúde e com centros médicos (hospitais, ambulatórios, clínicas, etc.), o paciente diabético freqüentemente apresentará uma microbiota diferente de um indivíduo não-diabético. Os patógenos citados acima vão estar presentes também no paciente diabético, mas a prevalência de bactérias mais resistentes a antimicrobianos será maior. Além disso, outros patógenos, normalmente mais resistentes a antimicrobianos, também são encontrados com maior freqüência no paciente diabético¹⁻⁵.

Essas alterações na microbiota da pele e, conseqüentemente, na microbiota que coloniza e infecta a úlcera, vão variar muito de paciente para paciente e estão relacionadas com o grau de contato com os centros médicos. Dessa maneira, pacientes que apresentam internações hospitalares e visitas ambulatoriais mais freqüentes apresentarão alterações mais importantes na microbiota que coloniza e infecta a úlcera³⁻⁵.

A etiologia da infecção do diabético também está diretamente relacionada ao tempo de evolução e gravidade da úlcera. Dessa maneira, as infecções são classificadas em dois grandes grupos: (1) infecções leves ou sem risco de perda do membro (*non-limb-threatening infections*) e (2) infecções com risco de perda do membro (*limb-threatening infections*) (Tabela 1). As infecções leves são superficiais, sem grande toxicidade sistêmica, com grau de ulceração e/ou celulite pequeno (menos de

1. Professor Afiliado, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal de São Paulo. Diretor de Programas Internacionais de Vigilância, Jones Microbiology Institute, North Liberty, Iowa, EUA.

2. Doutora em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

2 cm) ou inexistente, e grau de isquemia bem baixo. Por outro lado, nas infecções consideradas com risco de perda do membro (*limb-threatening infections*), a celulite é normalmente extensa, e a úlcera atinge o tecido celular subcutâneo, havendo presença de linfangite e isquemia importante. A escolha da terapia antimicrobiana empírica dependerá das características citadas acima¹⁻².

Tabela 1 - Estadiamento da infecção

Leves ou sem risco de perda do membro

Superficial

Sem toxicidade sistêmica

Celulite superficial pequena (menos de 2 cm)

Úlceração pequena (quando presente)

Pouca isquemia

Com risco de perda do membro

Celulite extensa

Úlcera atingindo tecido celular subcutâneo

Linfangite

Isquemia importante

As infecções mais leves ou sem risco de perda do membro são normalmente causadas por estreptococos, estafilococos sensíveis à oxacilina e à maioria dos beta-lactâmicos (exceto penicilina, aminopenicilinas e algumas cefalosporinas orais) e eventualmente cocos Gram-positivos anaeróbios (peptoestreptococos) (Tabela 2)¹⁻⁵.

Para efeito didático, podemos dividir as infecções com risco de perda do membro em moderadas e graves. Apesar de não haver uma diferença importante com relação à etiologia desses dois últimos tipos de infecção, deve haver uma diferença na escolha da terapêutica empírica. Devemos reservar antibióticos mais potentes e com espectro mais amplo para as infecções graves, pois a demora na introdução do antibiótico adequado poderá ter conseqüências graves. Além disso, se forem utilizados os antibióticos com espectro mais amplo em infecções moderadas, poderá não restar uma opção terapêutica adequada caso a infecção não responda adequadamente. As infecções moderadas podem ainda ser divididas naquelas onde é possível o tratamento ambulatorial com antibióticos orais e aquelas nas quais haverá necessidade de internação hospitalar¹⁻⁵.

Para ambos os tipos de infecção deverá sempre ser solicitada coleta de espécime para realização de cultura e antibiograma. Apesar da introdução da terapêutica antimicrobiana ser empírica, a identificação do patógeno será essencial para o caso de o paciente não apresentar evolução clínica favorável após dois ou três dias de terapia. De qualquer forma, a terapêutica empírica deverá ser direcionada para os cocos Gram-positivos, estafilococos e estreptococos, que representam as causas mais frequentes; porém, aqui, devemos esperar amostras bacterianas mais resistentes aos antimicrobianos utilizados nas infecções leves. Além disso, o enterococo, que é um coco Gram-positivo intrinsecamente mais resistente, pode estar relacionado a esses tipos de infecção, especialmente em pacientes hospitalizados¹⁻⁵.

A freqüência de bacilos Gram-negativos é muito maior nas infecções moderadas e graves, sendo que nas moderadas será necessária a cobertura para enterobacté-

Tabela 2 - Etiologia bacteriana de acordo com a gravidade da infecção

Sem risco de perda do membro	Com risco de perda do membro	
	Polimicrobiana	
Leve	Moderada	Grave
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cocos Gram-positivos aeróbicos (estafilo, estreptos e enterococos)	Cocos Gram-positivos aeróbicos (estafilo, estreptos e enterococos)
Estreptococos	Bacilos Gram-negativos aeróbicos (<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.)	Bacilos Gram-negativos aeróbicos (<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.) Anaeróbios Gram-positivos e <i>Bacteroides</i> Bacilos Gram-negativos não-fermentadores (<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>)

rias como *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. Já nas infecções mais graves, se faz necessário também a cobertura dos bacilos Gram-negativos não-fermentadores da glicose, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., por exemplo, e dos bacilos Gram-negativos anaeróbios, como *Bacteroides fragilis*⁶⁻⁸.

As principais opções terapêuticas para infecções do pé diabético estão relatadas na Tabela 3 de acordo com a gravidade da infecção. Os patógenos envolvidos nas infecções leves (estreptococos e estafilococos sensíveis à oxacilina) são normalmente sensíveis a um grande número de antimicrobianos orais, sendo que as principais opções terapêuticas seriam uma cefalosporina de segunda geração, como por exemplo cefuroxima oral (Zinat[®]) ou doxiciclina (Vibramicina[®]). Outras opções terapêuticas para infecções leves incluem amoxicilina associada a um inibidor de beta-lactamase, como ácido clavulânico (Clavulin[®]) e clindamicina (Dalacin[®]); porém, esses dois últimos poderiam ser reservados para infecções moderadas de tratamento ambulatorial, ou para infecções leves que já se encontram em um estágio um pouco mais avançado ou que não apresentaram boa resposta clínica com o antimicrobiano utilizado inicialmente¹⁻⁵.

Para as infecções moderadas já há necessidade da cobertura de bacilos Gram-negativos, especialmente as enterobactérias. As aminopenicilinas associadas a inibidores de beta-lactamases (amoxicilina/clavulanato ou ampicilina/sulbactam) representam uma boa opção terapêutica para esse tipo de infecção, pois, além de apresentarem espectro adequado para a maioria das enterobactérias não-hospitalares, proporcionam uma boa cobertura para os cocos Gram-positivos de pele e para os anaeróbios mais comuns. As fluoroquinolonas representam uma excelente opção terapêutica para infecções moderadas e graves que permitem tratamento ambulatorial. Essas drogas são bastante potentes contra a grande maioria dos cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos. Porém, deve ser associada uma droga contra anaeróbios, como metronidazol oral (Flagyl[®]) ou mesmo clindamicina (Dalacin[®]), devido à atividade limitada das fluoroquinolonas contra esses patógenos. As fluoroquinolonas mais novas, as chamadas quinolonas respiratórias, (gatifloxacina [Tequin[®]], levofloxacina [Levaquin[®] ou Tavanique[®]] e moxifloxacina [Avalox[®]]) apresentam melhor potência e espectro contra os cocos Gram-positivos e, por esse motivo, seriam as fluoroquinolonas mais apropriadas para as infecções moderadas, associadas ao metronidazol (Tabela 3).

Tabela 3 - Opções terapêuticas de acordo com a gravidade da infecção

Leve	cefuroxime (Zinat [®]); doxiciclina (Vibramicina [®]); amoxicilina/clavulanato (Clavulin [®]); clindamicina (Dalacin [®]).
Moderada (VO)	amoxicilina/clavulanato (Clavulin [®]); ampicilina/sulbactam (sultamicina – Unasyn oral [®]); gatifloxacina ^a + metronidazol (Tequin [®] + Flagyl [®]); clindamicina + ciprofloxacina (Dalacin [®] + Cipro [®])
Moderada (EV)	clindamicina + ciprofloxacina (Dalacin [®] + Cipro [®]); clindamicina + ceftriaxona (Dalacin [®] + Rocefin [®]); gatifloxacina ^a + metronidazol (Tequin [®] + Flagyl [®])
Grave	levofloxacina + metronidazol +/- vancomicina ^b (Levaquin [®] + Flagyl [®] +/- Vancocina [®]); piperacilina/tazobactam +/- vancomicina ^b (Tazocin [®] +/- Vancocina [®]); meropenem +/- vancomicina ^b (Meronem [®] +/- Vancocina [®])

^a. Gatifloxacina pode ser substituída por moxifloxacina (Avalox[®]) ou mesmo levofloxacina (Levaquin[®] ou Tavanique[®]).

^b. Linezolida (Zyvox[®]) pode eventualmente substituir a vancomicina.

Outra vantagem dessa associação é que esses compostos são disponíveis tanto em formulação endovenosa quanto oral. Quando for escolhida outra fluoroquinolona, como ciprofloxacina (Cipro[®]) ou ofloxacina (Floxstat[®]), por exemplo, será necessária a associação de uma droga que atue tanto em estreptococos (que não será coberto adequadamente por essas quinolonas) quanto em anaeróbios, sendo a clindamicina (Dalacin[®]) uma excelente opção para esse caso⁸⁻¹⁰.

As opções terapêuticas para as infecções moderadas que necessitam internação hospitalar serão muito semelhantes às anteriores, uma vez que esses antibióticos estão disponíveis tanto para uso oral quanto para uso endovenoso. Uma outra opção ainda seria a associação de uma cefalosporina de terceira ou quarta-geração (ceftriaxona [Rocefin[®]] ou cefepima [Maxcef[®]]) com uma droga que atue em anaeróbios¹¹. Não devemos esquecer que quando houver suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, a vancomicina (Vancocina[®]) deverá ser incluída, mesmo que a infecção não seja considerada grave.

Nas infecções consideradas graves, provavelmente, haverá necessidade de internação hospitalar, e a microbiota local deverá ser considerada na escolha da terapêutica empírica. Pelo fato de se tratar de infecção grave, na qual a introdução de terapêutica inadequada poderá ter conseqüências graves para o paciente, muitas vezes haverá necessidade de introdução de antimicrobianos potentes e com amplo espectro de atividade, especialmente em hospitais com altas taxas de resistência. Dois importantes patógenos devem sempre ser lembrados nesses casos: são eles *S. Aureus* resistente à oxacilina (ORSA) e *Pseudomonas aeruginosa*. Esses patógenos são geralmente bastante resistentes, restando pouquíssimas opções terapêuticas⁷⁻⁸.

Uma fluoroquinolona associada a uma droga que proporcione excelente espectro contra anaeróbios, como metronidazol (Flagyl[®]), por exemplo, mais uma droga que seja ativa contra ORSA, representa um esquema bastante adequado⁹⁻¹⁰. Nesse caso, a fluoroquinolona mais adequada pode ser levofloxacina (Lеваquin[®] ou Tavanique[®]), pois esta proporciona excelente atividade contra cocos Gram-positivos e atividade muito semelhante à ciprofloxacina contra *P. aeruginosa*. Outras opções de fluoroquinolonas seriam gatifloxacina (Tequin[®])¹¹ ou mesmo moxifloxacina (Avalox[®]). A ciprofloxacina (Cipro[®]) deve ser evitada nesse esquema por não proporcionar cobertura adequada para estreptococos. Deve ser lembrado, porém, que as taxas de resistên-

cia da *P. aeruginosa* às fluoroquinolonas são bastante elevadas em alguns centros^{7-10,12}.

Outro esquema terapêutico adequado seria a associação de piperacilina/tazobactam (Tazocin[®]) com vancomicina (Vancocina[®]). Com esse esquema proporcionamos uma boa cobertura contra bacilos Gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa*), cocos Gram-positivos e anaeróbios Gram-negativos e Gram-positivos. Porém, dois fatores devem ser lembrados: (1) as taxas de resistência à piperacilina/tazobactam podem ser elevadas em algumas espécies de enterobactérias, como *Enterobacter*spp., por exemplo, e (2) a infusão de piperacilina/tazobactam requer uma grande quantidade de líquido e NaCl, o que pode representar um problema sério em pacientes diabéticos com alteração da função renal²⁻⁶.

Um esquema bastante utilizado em casos de infecções graves de etiologia desconhecida, que também pode ser utilizado nos casos graves de infecção em pé diabético, é a associação de um carbapenem com a vancomicina (Vancocina[®]). Esse esquema proporciona excelente cobertura para bacilos Gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.), cocos Gram-positivos e anaeróbios. Em relação aos carbapenems, a melhor escolha seria o meropenem (Meronem[®]), pois apresenta maior potência e espectro contra *P. aeruginosa*. A resistência aos carbapenems entre amostras de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. tem aumentado em alguns hospitais brasileiros. Porém, esses b-lactâmicos ainda representam os antimicrobianos com maior espectro contra bacilos Gram-negativos disponíveis na maioria dos centros médicos^{7,8,13}.

Para o caso de cepas de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenems a única opção terapêutica pode ser uma droga da classe das polimixinas (polimixina B ou colistina). Essas drogas não se encontram disponíveis em muitos centros médicos e seu uso pode causar certa toxicidade, especialmente nefrotoxicidade. Porém, em algumas situações elas podem representar a única opção terapêutica efetiva. É importante ressaltar também que alguns bacilos Gram-negativos não-fermentadores da glicose mais raros, como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*, por exemplo, são intrinsecamente bastante resistentes à maioria dos antimicrobianos. Além disso, esses patógenos podem apresentar perfil de sensibilidade bastante incomum. A *S. maltophilia*, por exemplo, é resistente aos carbapenems e à grande maioria dos b-lactâmicos, quinolonas e mesmo aminoglicosídeos, mas é normalmente sensível ao sulfametoxazol/trimetoprim (Bac-

trim[®]). Além disso, o laboratório de microbiologia terá dificuldade com o teste de sensibilidade para essas bactérias. Dessa maneira, no caso de isolamento de espécies pouco frequentes é aconselhável a consulta a um infectologista¹⁻⁷.

Com relação à cobertura para ORSA, existem hoje outras opções terapêuticas além da vancomicina. Outro glicopeptídeo que pode ser utilizado é a teicoplanina (Targocid[®]). Esse glicopeptídeo apresenta meia-vida mais longa, podendo ser administrado uma vez ao dia. Porém, é menos potente contra estafilococos e há relatos de falha terapêutica. A combinação das estreptograminas quinopristina e dalfopristina (Synercid[®]) é bastante ativa contra cocos Gram-positivos, exceto *Enterococcus faecalis*; porém, apresenta altas taxas de efeitos colaterais e toxicidade. Uma excelente opção para tratamento de infecções por cocos Gram-positivos, especialmente estafilococos resistentes à oxacilina e enterococos, é a oxazolidona linezolide (Zyvox[®]). Esse novo antimicrobiano é disponível tanto em apresentação via oral quando endovenosa e, devido a sua longa meia-vida, pode ser administrado uma vez ao dia¹⁴.

No caso de haver presença de osteomielite algumas precauções devem ser tomadas: (1) deve ser feito desbridamento cirúrgico bastante agressivo; (2) deve ser implementada cobertura para *S. aureus*; e (3) deve ser realizado tratamento antimicrobiano bastante prolongado. No caso de uma osteomielite por *S. aureus* sensível à oxacilina, pode ser utilizada uma fluoroquinolona com maior potência contra cocos Gram-positivos, como gatifloxacina (Tequin[®]) ou moxifloxacina (Avalox[®]). Ciprofloxacina (Cipro[®]) ou fluoroquinolonas mais antigas não devem ser utilizadas devido à maior facilidade de aparecimento de mutantes resistentes durante o tratamento. No caso de osteomielite por ORSA, além da vancomicina, que representa a terapia convencional, pode ser tentado linezolida. Porém, há relatos de toxicidade hematológica quando essa droga é utilizada por períodos muito prolongados (mais de 15 dias). Dessa maneira, recomenda-se acompanhamento hematológico nessa situação¹⁴. Outra recomendação, a qual ainda necessita de validação em estudos clínicos mais amplos, é a associação de rifampicina nos primeiros cinco ou sete dias de tratamento da osteomielite. Por se tratar de uma droga altamente potente contra estafilococos, acredita-se que essa medida pode auxiliar na evolução clínica. Por outro lado, o aparecimento de mutantes resistentes é rápido e, por esse motivo, essa droga é utilizada apenas nos primeiros dias de tratamento.

Em resumo, a escolha da terapia antimicrobiana para as infecções do pé diabético, da mesma forma que para outros tipos de infecção, deve levar em consideração a epidemiologia local, a interação com outros medicamentos que o paciente está fazendo uso, suas condições clínicas e, também, a experiência local. Porém, a escolha deve se basear principalmente em estudos clínicos e microbiológicos e deve sempre ser revista em face dos resultados da cultura do sítio infeccioso.

Referências

1. Shea KW. Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. A practical approach. *Postgrad Med* 1999;106:85-6,89-94.
2. Sader HS, Pereira CAP. Atualização em Antimicrobianos. In: Ramos OL, Rothschild HA, editores. *Atualização Terapêutica*. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2001. p. 300-17.
3. Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: Summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Braz J Infect Dis* 2001;5:200-14.
4. Sader HS, Jones RN, Silva JB, SENTRY Latin American Participants Group. Skin and soft tissue infections in Latin American medical center: Four-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial susceptibility patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(3):281-8.
5. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, SENTRY Latin America Participants Group. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from blood stream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(3):273-80.
6. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, et al. Survey of bloodstream infections due to Gram-negative bacilli: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999;29:595-607.
7. Andrade-Baiocchi S, Jones RN, Gales AC, Sader HS. The SENTRY Participants Group-Latin America. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *P. aeruginosa* isolates in Latin America medical centers: 5-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* [no prelo].
8. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-8.
9. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. *Emerg Infectious Diseases* 2003;9:1-9.
10. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, et al. A critical review of the fluoroquinolones: Focus on respiratory infections. *Drugs* 2002;62:13-59.
11. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47:471-505.

12. Perry CM, Ormrod D, Hurst M, Onrust SV. Gatifloxacin: A review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2002;62:169-207.
13. Sader HS, Gales AC. Emerging strategies in infectious diseases: New carbapenem and trinem antimicrobial agents. *Drugs* 2001;61:553-64.
14. Sader HS, Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity of linezolid against Gram-positive cocci isolated in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2001;5:171-6.

Correspondência:

Dr. Hélio S. Sader

LEMC - Laboratório Especial de Microbiologia Clínica

Rua Leandro Dupret, 188

CEP 04025-010 - São Paulo - Brasil

E-mail: lemcdipa@terra.com.br

O conteúdo do J Vasc BR está disponível em português e em inglês

no site do Jornal Vascular Brasileiro em

www.jvascbr.com.br