

Perfil microbiológico e de resistência bacteriana no pé diabético infectado

Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections

DÊNISON GUEDES PONTES¹; IVAN TRAMUJAS DA COSTA E SILVA, TCBC-AM^{1,2,3}; JESSICA JANSEN FERNANDES⁴; AMANDA DE FÁTIMA GURGEL MONTEIRO⁴; PEDRO HENRIQUE DA SILVA GOMES⁴; MARIA GABRIELA MONTEIRO FERREIRA, ACCBC-AM⁴; FLÁVIA GUERREIRO DE LIMA⁵; JESSICA DE OLIVEIRA CORREIA⁴; NEIVALDO JOSÉ NAZARÉ DOS SANTOS^{6,7}; LEONARDO PESSOA CAVALCANTE, TCBC-AM^{1,2,6} 

R E S U M O

Objetivo: identificar o perfil sociodemográfico, microbiológico e de resistência bacteriana em pacientes com pé diabético infectado. **Métodos:** tratou-se de estudo observacional, transversal que avaliou os perfis sócio-demográfico e microbiológico de pacientes portadores de pé diabético infectado internados em Pronto Socorro de referência. Os dados sociodemográficos foram coletados por meio de entrevista. Foram colhidos, durante os procedimentos cirúrgicos, fragmentos de tecidos das lesões podais infectadas para realização de cultura/antibiograma. **Resultados:** a amostra foi composta por 105 pacientes. O perfil sociodemográfico mais prevalente foi o de pacientes do sexo masculino, acima dos 50 anos, casados e com baixa escolaridade. Das 105 amostras de fragmentos de tecidos colhidos para realização de cultura e antibiograma, 95 foram positivas, com crescimento de um único germe em cada um dos exames. Houve predomínio de germes da família Enterobacteriaceae (51,5%). Germes Gram-negativos foram isolados em 60,0% das culturas e os espécimes mais isolados individualmente foram os cocos Gram-positivos, *Staphylococcus aureus* (20,0%) e *Enterococcus faecalis* (17,9%). Considerando-se os perfis de resistência bacteriana, verificou-se alta taxa de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (63,0%) e à ciprofloxacino (55,5%); verificou-se, também, que 43,5% dos germes Gram-negativos eram resistentes à ciprofloxacino. **Conclusões:** o perfil sociodemográfico majoritário, foi o de homens, com mais de 50 anos e com baixa escolaridade. Concluímos que os germes mais prevalentes nas lesões podais dos pacientes diabéticos foram os Gram-negativos, resistentes ao ciprofloxacino e que o germe mais isolado individualmente foi o *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina.

Palavras chave: Pé Diabético. Microbiota. Antibacterianos. Farmacorresistência Bacteriana.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é, atualmente, uma das doenças mais prevalentes no mundo, com cerca de 425 milhões de pessoas acometidas e com previsão de aumento para cerca de 642 milhões nos próximos 20 anos. No Brasil, em 2017, havia cerca de 12,5 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos portadoras de DM, com estimativa de aumento para 20,3 milhões até o ano de 2045. Acredita-se que o aumento da prevalência de DM seja decorrente do envelhecimento da população, da maior urbanização e do aumento do sedentarismo, levando, concomitantemente, ao aumento da obesidade na população brasileira¹.

Um problema importante do DM é a

morbidade advinda das complicações da doença, sendo as complicações neurológicas e circulatórias periféricas altamente prevalentes, manifestando-se, clinicamente, por meio de úlceras podais. Pacientes portadores de DM têm probabilidade entre 15 e 25% de apresentarem ulceração podal ao longo da vida^{2,3}.

As úlceras podais iniciam-se em decorrência da neuropatia periférica que, associada à diminuição da resposta neuroendócrina e, por vezes, associada à aterosclerose dos membros inferiores, próprias da doença, culminam com o surgimento de ulcerações e infecção secundária das lesões⁴. As feridas são, inicialmente, em geral, colonizadas por microrganismos a partir da microbiota da pele circunjacente, em que os principais patógenos habitualmente responsáveis pelas infecções

1 - Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação (Mestrado Profissional) em Cirurgia - PPGRACI - Manaus - AM, Brasil 2 - Universidade Federal do Amazonas, Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina - Manaus - AM, Brasil 3 - Universidade Federal do Amazonas, Hospital Universitário Getúlio Vargas - Serviço de Cirurgia Geral - Manaus - AM, Brasil 4 - Universidade do Estado do Amazonas, Faculdade de Medicina - Manaus - AM, Brasil 5 - Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Medicina - Manaus - AM, Brasil 6 - Universidade Federal do Amazonas, Hospital Universitário Getúlio Vargas - Serviço de Cirurgia Vascular - Manaus - AM, Brasil 7 - Universidade do Estado do Amazonas, Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina - Manaus - AM, Brasil

são o *Staphylococcus aureus* e os *Streptococcus* spp⁵.

Na maioria dos casos graves de doenças que necessitam de antibioticoterapia, é necessário que se inicie o antibiótico no momento do diagnóstico, de forma empírica. Posteriormente, por meio de avaliações clínicas diárias e do resultado de cultura e antibiograma, é feito o ajuste adequado da terapia antimicrobiana utilizada^{3,6}.

A realização de exames de cultura e antibiograma de forma rotineira em determinado serviço hospitalar permite o conhecimento da microbiota dessa população, subsidiando a elaboração de diretrizes locais de antibioticoterapia empírica inicial, promovendo impacto direto no sucesso do tratamento e, até mesmo, reduzindo os custos com o uso escalonado e mais lógico dos antimicrobianos^{7,8}. O uso inadequado dos antimicrobianos pode agravar a infecção e até favorecer o desenvolvimento de resistência bacteriana durante o tratamento das infecções de pé diabético⁹.

No estado do Amazonas, há carência de estudos de análise do perfil microbiológico e de resistência bacteriana das infecções em lesões podais de pacientes diabéticos. Diante desta lacuna do conhecimento, propusemo-nos a analisar estes aspectos sociodemográficos e microbiológico de pacientes com pé diabético infectado, internados em hospital de referência do Estado do Amazonas.

MÉTODOS

Mediante estudo prospectivo, observacional, transversal, descritivo, de prevalência, avaliou-se o perfil microbiológico e a resistência bacteriana de pacientes internados no Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto, no período de março a agosto de 2018. As lesões eram podais e infectadas. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas (Parecer No. 2.335.126).

A amostra foi composta de pacientes com DM, com lesões podais infectadas (pé diabético infectado), que buscaram atendimento de urgência pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no serviço de cirurgia vascular do Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto, em Manaus-AM. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e que aceitaram, formalmente, participar da

pesquisa.

Os pacientes elegíveis para entrar na pesquisa foram entrevistados, usando-se formulário contendo dados demográficos, comorbidades, exame físico, classificação da gravidade da infecção. Em um segundo momento, adicionaram-se os resultados dos exames laboratoriais de cultura e antibiograma dos fragmentos de tecidos profundos biopsiados, durante o primeiro procedimento cirúrgico do participante da pesquisa. O tipo do procedimento cirúrgico realizado, as intercorrências, o tempo de internação e o número de óbitos também foram registrados.

Durante os procedimentos cirúrgicos, como drenagem de abscesso, desbridamento e amputações, realizados no centro cirúrgico, com cuidados de antisepsia e assepsia, sob anestesia, era colhido fragmento de tecido com aproximadamente 2cm de comprimento no maior eixo, imediatamente após do desbridamento dos tecidos desvitalizados e da irrigação do leito cruento com soro fisiológico, conforme preconizado por Sotto et al.¹⁰ e Lipsky et al.¹¹. Os materiais biológicos foram acondicionados em frascos esterilizados com solução salina e enviados para realização de cultura e antibiograma.

As variáveis de caracterização da população foram: idade, sexo, procedência, estado civil, escolaridade e ocupação, para caracterização do perfil epidemiológico sociodemográfico da população estudada. O estudo do perfil clínico foi feito por meio da busca, com entrevista direta, das variáveis: hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial periférica, doença renal crônica, hemodiálise, dislipidemia, tabagismo, internações prévias e uso prévio de antimicrobianos. Para classificar as feridas, foram utilizadas as classificações de Wagner e de PEDIS (*Perfusion, Extent/Size, Depth/Tissue Loss, Infection, Sensation*)¹¹. Os procedimentos cirúrgicos foram identificados como desbridamento, amputações menores (com preservação do calcanhar) e amputações maiores (acima do tornozelo). Foram também determinados o tempo de internação e o número de óbitos intra-hospitalares.

A análise estatística foi realizada por meio de frequências simples e absolutas, com teste de Shapiro-Wilk para dados quantitativos e teste qui-quadrado de Pearson para variáveis qualitativas, sendo estabelecido nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 105 pacientes com completo preenchimento do formulário de coleta de dados e com material biológico para análise microbiológica.

Em relação ao perfil sócio-demográfico dos pacientes, evidenciou-se o predomínio de pacientes do sexo masculino, na faixa etária entre 50 e 70 anos de idade, casados, com baixa escolaridade e procedentes da cidade de Manaus (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das variáveis sociodemográficas dos pacientes estudados.

Variáveis (n = 105)	fi	%
Sexo		
Feminino	42	40,0
Masculino	63	60,0
Idade (anos)		
30 --- 39	6	5,7
40 --- 49	23	21,9
50 --- 59	31	29,5
60 --- 69	28	26,7
70 --- 79	15	14,3
80 --- 89	2	1,9
Média ± Dp	57,8 ± 11,6	
Escolaridade		
Fundamental	61	58,1
Médio	35	33,3
Superior	9	8,6
Estado civil		
Casado	54	51,4
Solteiro/Separado	37	35,2
Viúvo	14	13,3
Profissão		
Aposentado	32	30,5
Autônomo	26	24,8
Do lar	10	9,5
Formal	20	19,1
Informal	10	9,5
Desempregado	7	6,7
Procedência		
Capital	67	63,8
Interior	35	33,3
Outro estado	3	2,9

fi = frequência absoluta simples; % = percentual; Dp = desvio-padrão.

Considerando-se os dados clínicos e comorbidades (Tabela 2), observou-se alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica, bem como de dislipidemia. A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) foi detectada em 27,6% dos pacientes.

Tabela 2. Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes estudados.

Variáveis (n = 105)	fi	%
Insulino dependente	46	43,8
Doença Renal Crônica Dialítico	3	2,9
Dislipidemia	48	45,7
Doença Arterial Obstrutiva Periférica	29	27,6
Hipertensão Arterial Sistêmica	59	56,2
Doença Renal Crônica	13	12,4
Radiografia-Osteomielite Local da lesão	40	38,1
Membro inferior direito	58	55,2
Membro inferior esquerdo	47	44,6
Procedimento		
Amputação maior*	7	6,7
Amputação menor**	56	53,3
Desbridamento	42	40,0
Antibioticoterapia previa	62	59,0
Internação previa	54	51,4
Óbito	5	4,8
Tempo de internação		
Q1 – Mediana – Q3	10 – 16 – 26	
Tabagismo	17	16,2

fi = frequência absoluta; % = percentual; Qi = quartis; *amputações maiores = acima do tornozelo; **amputações menores = com preservação do calcânhar.

Todos os pacientes deste estudo realizaram exame radiológico do pé acometido pela lesão, atestando-se a presença de osteomielite radiológica em 40 pacientes (38,1%).

Analisando-se o tipo de procedimento cirúrgico ao qual os pacientes foram submetidos, pouco mais da metade foram submetidos a amputações menores (com preservação do calcânhar), 40% dos mesmos foram submetidos a desbridamento cirúrgico e 7 pacientes (6,5%) foram submetidos a amputações maiores (Tabela 2).

Nesta série houve 5 óbitos (4,8%), tendo como causa registrada mais provável, o choque séptico. A mediana do tempo de internação hospitalar foi 16^{10,26} dias (Tabela 2).

Considerando-se a distribuição da gravidade das lesões de acordo com as classificações PEDIS e de Wagner (Figuras 1 e 2), não houve lesões caracterizadas nos graus 0 e no Grau 1, tanto pela classificação de Wagner quanto pela de PEDIS, visto que a amostra foi composta exclusivamente por pacientes portadores de pé diabético infectado que demandaram tratamento cirúrgico. Levando-se em conta a classificação PEDIS, encontrou-se maior prevalência das lesões de Grau 3 (79,0%); já, quanto à classificação de Wagner, encontrou-se maior prevalência de lesões Grau 2 (54,3%) e Grau 3 em (34,3%).

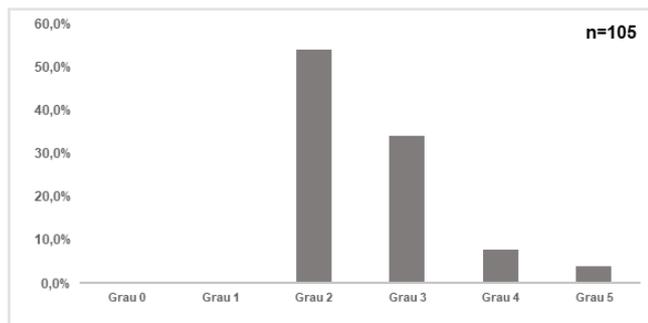


Figure 1. Distribuição das lesões podais segundo a classificação de "Perfusion, Extent/Size, Depth/Tissue Loss, Infection, Sensation" (PEDIS).

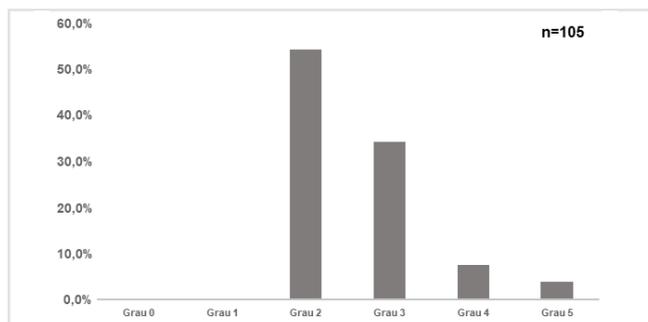


Figure 2. Distribuição das lesões podais segundo a classificação de Wagner.

Das 105 amostras de fragmentos de tecidos colhidos para realização de cultura e antibiograma, 95 foram positivas, com crescimento de um único germe em cada um dos exames. Houve predomínio de bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae (51,5%) e baixa incidência de bactérias Gram-negativas da família Pseudomonadaceae (4,2%). Dentre as bactérias Gram-

positivas isoladas, houve incidência maior de germes das famílias Staphylococcaceae e Enterococcaceae.

Embora o grupo das enterobactérias Gram-negativas tenha apresentando maior prevalência, os germes mais frequentemente isolados neste estudo foram o *S. aureus* (20,0%) e o *Enterococcus faecalis* (17,9%), cocos Gram-positivos. O *Proteus mirabilis* (12,6%) e a *Klebsiella pneumoniae* (10,5%) foram os espécimes Gram-negativos mais isolados, sendo que a *Pseudomonas aeruginosa* apresentou baixa frequência (4,2%) nesta população de pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos resultados de cultura segundo germe isolado.

Germe isolado (n = 95)	fi	%
Achromobacter xylosoxidans	1	1,1
Citrobacter freundii	2	2,1
Citrobacter youngae	1	1,1
Complexo de Enterobacter cloacae	2	2,1
Enterobacter cloacae ssp cloacae	1	1,1
Enterococcus avium	1	1,1
Enterococcus faecalis	17	17,9
Enterococcus faecium	1	1,1
Escherichia coli*	(4*) 6	6,3
Klebsiella oxytoca	4	4,2
Klebsiella pneumoniae*	(4*) 10	10,5
Morganella morganii ssp. Morganii	5	5,3
Proteus mirabilis	12	12,6
Proteus penneri	4	4,2
Providencia stuartii	1	1,1
Pseudomonas aeruginosa	4	4,2
Serratia marcescens	1	1,1
Staphylococcus aureus**	(12**) 19	20,0
Staphylococcus saprophyticus	1	1,1
Stenotrophomonas maltophilia	1	1,1
Streptococcus agalactiae	1	1,1

fi = absolute frequency; % = percentual; * = frequência de ESBL (beta-lactamase de espectro estendido); ** = frequência de MRSA (*S. aureus* resistente a meticilina).

Em relação aos perfis de resistência bacteriana in vitro, verificou-se alta taxa de *S. aureus* resistente à meticilina (63,2%) e ao ciprofloxacino (55,5%) e

observou-se que 43,5% dos germes Gram-negativos eram resistentes ao ciprofloxacino. A *P. aeruginosa*, assim como todas as outras bactérias Gram-negativas foram sensíveis aos carbapenêmicos. Importante destacar a presença de 4 espécimes de *Klebsiella pneumoniae* e 4 espécimes de *Escherichia coli* MDRO (*multi-drug resistant organisms*) com ESBL (betalactamase de espectro estendido) positivo, assim como foram encontrados 12 espécimes de *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA) (Tabelas 4 e 5).

DISCUSSÃO

Encontrou-se perfil sócio-demográfico que se caracterizou majoritariamente por homens, com faixa etária predominante entre 50 e 70 anos, aposentados, casados, com baixo nível de escolaridade e residentes na cidade de Manaus. Bona et al.¹² em estudo epidemiológico realizado em Fortaleza-CE, analisando, retrospectivamente, 67 prontuários de pacientes internados por pé diabético infectado, encontraram maior frequência de pacientes do sexo feminino (52%), com faixa etária semelhante à encontrada no presente estudo e, também observaram maior frequência de pacientes procedentes da capital do Estado. Pedras et al.¹³, em estudo de 206 pacientes diabéticos com indicação de procedimento de amputação, observaram maioria de pacientes do sexo masculino, com idade média de 66 anos, casados e com baixa escolaridade, características semelhantes às encontradas no presente estudo. Tais aspectos indicam que as variáveis sociodemográficas podem exercer papel significativo tanto na prevalência quanto como na evolução do pé diabético, sendo provável que nível socioeconômico

baixo, baixa escolaridade e falta de suporte familiar, sejam fatores predisponentes para as complicações do DM e que possam contribuir para maior risco de amputações nas extremidades inferiores¹⁴.

Tabela 4. Distribuição do perfil de resistência bacteriana dos dois germes Gram-positivos mais prevalentes.

Bactérias Gram-positivas	Staphylococcus aureus		Enterococcus faecalis	
	n - Resistente/ Total isolado	%	n - Resistente/ Total isolado	%
Ampicilina	--	--	0/17	0
Ampicilina / Sulbactam	--	--	0/17	0
Acido Fusidico	0/19	0	--	--
Benzilpenicilina	19/19	100	0/17	0
Ciprofloxacino	10/18	55,5	--	--
Clindamicina	12/19	63,15	--	--
Daptomicina	0/19	0	0/17	0
Eritromicina	14/19	78,94	--	--
Gentamicina	1/19	5,26	2/17	11,76
Linezolida	0/19	0	0/17	0
Oxacilina	12/19	63,15	--	--
Rimfapicina	15/19	47,36	--	--
Teicoplanina	0/19	0	0/17	0
Trimetropim Sulfametoxazol	0/19	--	--	--
Vancomicina	0/19	0	1/17	5,88

n - Resistente = número de bactérias resistentes; Total isolado = número de bactérias isoladas; % = percentual.

Tabela 5. Distribuição do perfil de resistência bacteriana dos germes Gram-negativos mais prevalentes.

Gram- negativos	Proteus mirabilis		Klebsiella pneumoniae		Escherichia coli		Morganella morganii		Pseudomonas aeruginosa	
	R*/N**	%	R / N	%	%	R / N	%			
Amicacina	0/12	0	0/10	0	0/6	0	0/5	0	1/4	25
Ampicilina	6/12	50	5/10	50	6/6	100	5/5	100	--	--
Ampicilina / Sulbactam	4/12	33,3	5/10	50	5/6	83,3	4/5	80	--	--
Ceftriaxona	4/12	33,3	4/10	40	2/6	33,3	1/5	20	--	--
Cefepime	3/12	25	3/10	30	1/6	16,6	0/5	0	1/4	25
Cefoxitina	0/12	0	0/10	0	1/6	16,6	3/5	60	--	--
Ceftazidima	2/12	16,6	2/10	20	0/6	0	2/5	40	2/4	50

Cefuroxima	6/10	60	4/10	40	5/6	83,3	3/5	60	--	--
Axetil Cefuroxima	6/10	60	4/10	40	5/6	83,3	2/5	40	--	--
Ciprofloxacino	4/12	33,3	5/10	50	5/6	83,3	4/5	80	2/4	50
Colistina	--	--	0/10	0	--	--	--	--	--	--
Ertapenem	0/12	0	0/10	0	0/6	0	0/5	0	--	--
Gentamicina	3/12	25	3/10	30	0/6	0	1/5	20	1/4	25
Imipenem	--	--	0/10	0	0/6	0	2/5	40	0/4	0
Levofloxacino	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Meropenem	--	--	0/10	0	0/6	0	0/5	0	0/4	0
Minociclina	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Piperacilina / Tazobactam	1/12	8,3	3/10	30	0/6	0	0/5	0	2/4	50
Tigeciclina	0/12	0	--	--	0/6	0	--	--	--	--

*R - número de bactérias resistentes; **N= número de bactérias isoladas; % = percentual.

A 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial refere que a prevalência da HAS está estimada entre 50 e 75% nos pacientes com DM¹⁵. No presente estudo a HAS confirmou-se como comorbidade mais prevalente (56,2%), encontrando-se dentro do estimado pela referida diretriz.

De acordo com Hinchliffe *et al.*¹⁶, a DAOP nos pacientes diabéticos portadores de úlceras podais chega a 50% de frequência, o que impacta negativamente na capacidade de regeneração tecidual das extremidades destes pacientes, acarretando em altas taxas de amputações. No presente estudo, a DAOP esteve presente em 27,6% dos pacientes, o que acreditamos que, somada à infecção, tenha sido responsável por elevada taxa de amputação.

Em nossa série, houve mortalidade não desprezível, próxima a 5%. Assumindo que esses óbitos tenham sido decorrentes de infecção sistêmica cujo foco primário foi a lesão podal, visto que o motivo da internação hospitalar foi a lesão podal infectada, pode-se inferir que a prevenção das lesões podais iniciais é importante. Essa prevenção é plenamente factível com medidas simples de orientação adequada, feitas na atenção primária de saúde pública já bem estabelecidas em diretrizes clínicas¹¹. Ademais tais orientações poderiam, em última instância, ter evitado estes óbitos, bem como as amputações que deixaram sequelas nos sobreviventes.

O procedimento cirúrgico de maior frequência realizado foram as amputações (60%), com predominância

das amputações menores (53,3%). Schaper *et al.*¹⁷, em estudo prospectivo multicêntrico europeu, com 1.232 pacientes, internados e ambulatoriais, encontrou taxa de amputação de 23% e taxa de óbito de 6%. Acreditamos que a taxa de amputação mais elevada por nós encontrada deveu-se ao fato de que só analisamos pacientes internados, portanto, portadores de lesões de maior gravidade.

No presente estudo, utilizou-se como parâmetros para classificar a gravidade das feridas as classificações de Wagner e PEDIS. A Classificação de Wagner, apesar de não abranger escores clínicos cruciais para presença tanto de isquemia quanto neuropatia, por ser elementar e de fácil aplicação, segue sendo a mais utilizada nas pesquisas e na prática clínica. A classificação PEDIS foi originalmente elaborada pelo IWGDF (*Internacional Working Group on the Diabetic Foot*) para fins de pesquisa, apresentando maior complexidade que a classificação de Wagner, e incorporando critérios objetivos de gravidade do ponto de vista infeccioso local e sistêmico. Desta forma, essa classificação torna-se instrumento útil para orientação do uso empírico de antimicrobianos, antes da obtenção dos resultados de cultura e antibiograma¹⁸.

Neste estudo, não houve pacientes nos graus 0 e 1 de Wagner e PEDIS, visto que só foram incluídos pacientes com pé diabético infectado que necessitaram de internação para tratamento cirúrgico. Houve predomínio de lesões grau 2 de Wagner e 3 da classificação PEDIS, pouco diferente do encontrado por Bona *et al.*¹², no Ceará, e por Oliveira *et al.*¹⁹, em Goiânia, que observaram,

majoritariamente, lesões de maior gravidade (grau 4 de Wagner). Acreditamos que a possível explicação para esta diferença seja a facilidade do acesso aos serviços de urgência em cirurgia vascular na cidade de Manaus. Conforme esperado, observamos taxas maiores de amputações nos graus de maior gravidade. Jeon *et al.*²⁰, estudando 158 pacientes portadores de pé diabético infectado, encontraram, também, correlação positiva entre os graus de gravidade e a taxa de amputações.

Neste estudo, realizaram-se 105 exames de cultura de fragmento de tecido de pé diabético infectado, sendo que em 95 (90,5%) amostras houve crescimento bacteriano. O fato de existirem resultados negativos de culturas de fragmento de tecido de lesões nas quais havia, clinicamente, a existência de infecção, pode ser explicado por falha técnica na coleta do material ou na sementeira do mesmo. Ainda, o início do uso de antibióticos antes da coleta do material biológico, pode ser também causa para culturas negativas, porém menos provável em se tratando de cultura de fragmento de tecido biológico. Diferentemente dos estudos de Mendes *et al.*²¹, Oliveira e Oliveira Filho⁹ e Xie *et al.*²², encontramos, dentre os resultados positivos, o crescimento de apenas um microrganismo em cada cultura. Este achado provavelmente deveu-se à metodologia adotada para cultura. Neste sentido, obteve-se apenas material biológico de tecido profundo, com realização de biópsia após desbridamento e limpeza adequada da ferida, reduzindo-se, assim, a possibilidade de contaminação por microrganismos superficiais e colonizadores da pele. Ressalta-se que esta é a confirmação da execução correta do método de colheita de material utilizado.

Assim como Oliveira e Oliveira Filho⁹, encontramos maior prevalência de bactérias gram-negativas (60,0%), com predomínio da família das Enterobacteriaceae (51,5%). Dentre essas, podemos destacar: *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*; com frequência baixa de *Pseudomonas aeruginosa* (4,2%). Estas bactérias são frequentemente encontradas em regiões de clima quente²³, podendo estar relacionados tanto a fatores climáticos, quanto a ambientais, socioculturais e de higiene, dentre outros^{24,25}.

Os espécimes isolados predominantes nas feridas foram o *S. aureus* (20%), seguido do *E. faecalis*

(17,9%), ambos cocos Gram-positivos. Xie *et al.*²², estudando 117 pacientes portadores de pé diabético infectado, também encontraram, predominantemente, *Staphylococcus aureus* e *E. faecalis*.

Todos os *E. faecalis* isolados apresentaram altos níveis de sensibilidade às diversas classes de antibióticos. Já Shettigar *et al.*²⁶, em estudo epidemiológico prospectivo com 100 pacientes, encontraram *E. faecalis* com altas taxas de resistência a antibióticos como eritromicina (94%), tetraciclina (91%) e ciprofloxacino (89%).

No hospital de referência no qual realizou-se o presente estudo, o esquema de antibiótico empírico amplamente disponível e, frequentemente, utilizado pelos cirurgiões vasculares plantonistas é a associação de ciprofloxacino com clindamicina, embasados por diretrizes clínicas nacionais²⁷. Vries *et al.*²⁸ relataram resistência, para esta combinação de medicamentos, de apenas 15% dos *S. aureus* e 22% dos germes Gram-negativos. Em nossa casuística, observamos alta taxa de *S. aureus* resistente à clindamicina (63,2%) e ao ciprofloxacino (55,5%), sendo que apenas 56,5% dos germes Gram-negativos foram sensíveis ao ciprofloxacino. Apesar destes percentuais referirem-se a resistência bacteriana demonstrada *in vitro*, estes dados apontam para a necessidade na adequação da antibioticoterapia empírica, inicialmente utilizada para o tratamento dos pacientes portadores de pé diabético infectado no Hospital estudado. Provavelmente, esta é a evidência mais importante encontrada do presente estudo.

Houve preocupação constante quanto ao aumento das bactérias multirresistentes desde a década de 90 até o momento atual, com grande atenção voltada aos germes Gram-negativos da família Enterobacteriaceae produtores de betalactamases ou carbapenemases, conhecidos como MDRO, despontando como um dos grandes problemas no tratamento das infecções podais em pacientes diabéticos^{24,29}. Isolamos 4 espécimes de *K. pneumoniae* e 4 espécimes *E. coli* multirresistentes com resultados positivos para ESBL, perfazendo 14% das bactérias Gram-negativas. Todos os ESBL positivos mostraram-se sensíveis aos carbapenêmicos, porém resistentes ao esquema empírico inicialmente utilizado. Sekhar *et al.*³⁰, em estudo com 108 pacientes internados para tratamento de pé diabético infectado, observaram ser a prevalência de MDRO maior em pacientes diabéticos

internados com lesões podais crônicas. Estes autores relataram que as culturas de espécimes de microrganismos como *E. coli*, *P. mirabilis* e *K. oxytoca* produtoras de ESBL, tiveram, do mesmo modo, alta sensibilidade aos carbapenêmicos.

Dentre os 19 (20,0%) casos de *S. aureus* presentes neste estudo, foram encontradas 12 (63,1%) cepas MRSA, observando-se assim alta frequência em comparação a Mendes *et al.*²¹, que encontraram apenas 24,5% de *S. aureus* MRSA. Entretanto, Mendes *et al.*²¹ estudaram apenas 49 pacientes, sendo que a maioria deles foram tratados ambulatorialmente, portanto com lesões de menor gravidade quando comparadas às lesões do presente estudo. Acreditamos que a alta frequência de *S. aureus* MRSA por nós encontrada possa decorrer das hospitalizações prévias frequentes (51,4%) e do uso prévio de antimicrobianos (59,0%).

Lauf *et al.*³¹ realizaram comparação da utilização do ertapenem e da tigeciclina para tratamento de *S. aureus* MRSA, com resultados de cura para pacientes tratados com tigeciclina de 66% e de 77% nos tratados com ertapenem. No presente estudo, apesar do ertapenem e da tigeciclina não terem sido testados para MRSA, houve resposta *in vitro* de 100% para vancomicina, assim como para daptomicina, linezolida, teicoplanina e sulfametoxazol-trimetoprim.

O presente estudo apresentou limitações quanto à ausência de informação sobre o tempo desde a última internação (nos casos dos pacientes com internações prévias) e por não termos explorado quais esquemas

antibióticos foram previamente utilizados (naqueles pacientes que fizeram uso prévio à internação).

Concluimos que, no hospital de referência estudado, o perfil sociodemográfico dos pacientes para tratamento de pé diabético infectado foi, majoritariamente, composto por homens, com 50 a 70 anos de idade, casados, aposentados, com nível de escolaridade baixa e procedentes da cidade de Manaus. Houve predominância de bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae; entretanto, quando analisada a frequência de germes mais isolados individualmente, observamos que o *Staphylococcus aureus* MRSA e o *E. faecalis*, ambos cocos Gram-positivos, foram os mais frequentemente isolados. Quanto ao perfil de resistência bacteriana, houve altas taxas de resistência dos germes Gram-negativos ao ciprofloxacino e alta taxa de *S. aureus* resistentes à meticilina e, portanto, resistentes à clindamicina. Diante deste achado, apontamos a necessidade de adequação da antibioticoterapia empírica inicial para os pacientes portadores de pé diabético infectado internados no Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto. Propomos, portanto, a associação de vancomicina a um carbapenêmico ou à piperacilina-tazobactam como antibioticoterapia empírica inicial. Reforçamos, ainda, com nossos dados, a importância da realização de culturas de fragmentos de tecidos das lesões podais destes pacientes, associadas aos respectivos antibiogramas, para a adequação da antibioticoterapia durante o tratamento deste grupo de pacientes, buscando, sempre, a redução das taxas de amputações.

ABSTRACT

Purpose: the purpose of this research was to identify the sociodemographic and microbiological characteristics and antibiotic resistance rates of patients with diabetic foot infections, hospitalized in an emergency reference center. **Methods:** it was an observational and transversal study. The sociodemographic data were collected by direct interview with the patients. During the surgical procedures, specimens of tissue of the infected foot lesions were biopsied to be cultured, and for bacterial resistance analysis. **Results:** the sample consisted of 105 patients. The majority of patients were men, over 50 years of age, married and with low educational level. There was bacterial growth in 95 of the 105 tissue cultures. In each positive culture only one germ was isolated. There was a high prevalence of germs of the Enterobacteriaceae family (51,5%). Gram-negative germs were isolated in 60% of cultures and the most individually isolated germs were the Gram-positive cocci, *Staphylococcus aureus* (20%) and *Enterococcus faecalis* (17,9%). Regarding antibiotic resistance rates, a high frequency of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (63,0%) and to ciprofloxacin (55,5%) was found; additionally, 43,5% of the Gram-negative isolated germs were resistant to ciprofloxacin. **Conclusions:** the majority of patients were men, over 50 years of age, married and with low educational level. The most prevalent isolated germs from the infected foot lesions were Gram-negative bacteria, resistant to ciprofloxacin, and the individually most isolated germ was the methicillin resistant *Staphylococcus aureus*.

Keywords: Diabetic Foot. Microbiota. Anti-Bacterial Agents. Drug Resistance, Bacterial.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [livro eletrônico]. 8ª ed. 2017. [acesso em 18 jan 2020]. Disponível em: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf.
2. Lipsky BA. Diabetic foot infections: current treatment and delaying the 'post-antibiotic era'. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 4:246-53.
3. Rastogi A, Sukumar S, Hajela A, Mukkerjee S, Dutta P, Bhadada SK, Bhansali A. The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India. *J Diabetes Complications*. 2017;31(2):407-12.
4. Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA, Melo NH, Nunes MP, Pedrosa HC, Chacra AR Predicted annual costs for in patients with diabetes and foot ulcers in a developing country - a simulation of the current situation in Brazil. *Diabet Med*. 2010;27(1):109-12.
5. Ohki V, Galvão RC, Marques CG, Santos VP, Casteli Jr V, Caffari RA. Perfil microbiológico nas infecções profundas do pé diabético. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2010;55(1):15-7. [acesso em 18 jan 2020]. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/306/321>
6. Pence LM, Mock, CM, Kays MB, Damer KM, Muloma EW, Erdan SM. Correlation of adherence to the 2012 Infectious Diseases Society of America practice guidelines with patient outcomes in the treatment of diabetic foot infections in an outpatient parenteral antimicrobial programme. *Diabet Med*. 2014;31(9):1114-20.
7. Sonmerzer MC, Tulek N, Ozsoy M, Erdinc F, Ertem G. Diabetic foot infections: effective microorganisms and factors affecting the frequency of osteomyelitis and amputation. *European Res J*. 2015;1(3):119-27.
8. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):871-8.
9. Oliveira AF, Oliveira Filho H. Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana no pé diabético infectado. *J Vasc Bras*. 2014;13(4):289-93.
10. Sotito A, Richard J-L, Combescure C, Jourdan N, Schuldiner S, Bouzuges N, Lavigne J-P. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2010;53(10):2249-55.
11. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):132-73.
12. Bona SF, Barbosa MAR, Ferraz CLH, Guarita LKS, Nina RVAH, Brabosa NMRF, et al. Prevalência do pé diabético nos pacientes atendidos na emergência de um hospital público terciário de Fortaleza. *Rev Bras Clin Med*. 2010;8(1):1-5. [acesso em 18 jan 2020]. Disponível em <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n1/a001.pdf>
13. Pedras S, Carvalho R, Pereira MG. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with diabetic foot ulcer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(2):171-8.
14. Berardis GD, Pellegrini F, Franciosi M, Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, et al. Are type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. *J Diabetes Complications*. 2005;19(6):319-27.
15. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7a diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):1-103. [acesso em 18 jan 2020]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abc/v107n3s3/pt_0066-782X-abc-107-03-s3-0001.pdf
16. Hinchliffe RF, Brownrigg JRW, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:37-44.
17. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Ver*. 2012;28 Suppl 1:218-24.

18. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018;27(7):434-41.
19. Oliveira JC, Taquary SAS, Barbosa AM, Veronezi RJB. Pé diabético: perfil sociodemográfico e clínico de pacientes hospitalizados. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2018;22(1):15-20.
20. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J*. 2017;14(3):537-45.
21. Mendes JJ, Marques-Costa A, Vilela C, Neves J, Candeias N, Cavaco-Silva P, et al. Clinical and bacteriological survey of diabetic foot infections in Lisbon. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(1):153-61.
22. Xie X, Bao Y, Ni L, Liu D, Niu S, Lin H, et al. Bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot ulcer in Guangzhou, southern China: focus on the differences among different wagner's grades, IDSA/IWGDF grades, and ulcer types. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8694903.
23. Uçkay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(4):305-16.
24. Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):911-946.
25. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:2-6.
26. Shettigar K, Bhat DV, Satyamoorthy K, Murali TS. Severity of drug resistance and co-existence of *Enterococcus faecalis* in diabetic foot ulcer infections. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018;63(1):115-122.
27. Levin AAS. Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde [internet]. 7.ed. São Paulo: Hospital da Clínicas; 2014. [acesso em 18 jan 2020]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Anti-Infecciosos_Infec_Hospitalar.pdf
28. 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):453-456.
29. Boyanova L, Mitov I. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):411-420.
30. Sekhar S, Vyas N, Unnikrishnan M, Rodrigues G, Mukhopadhyay C. Antimicrobial susceptibility pattern in diabetic foot ulcer: a pilot study. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(5):742-745.
31. Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):469-480.

Recebido em: 26/01/2020

Aceito para publicação em: 19/03/2020

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Leonardo Pessoa Cavalcante

E-mail: leonardocavalcante@usp.br



Errata

No artigo "Perfil microbiológico e de resistência bacteriana no pé diabético infectado", com número de DOI: 10.1590/0100-6991e-20202471, publicado no periódico Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 47(1);e20202471.

Onde se lia:

Fonte de financiamento: nenhuma.

Leia-se:

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (EDITAL N. 005/2019 - PAPAC).