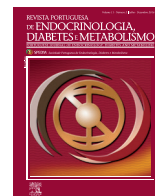




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Factores Associados à Falência da Antibioterapia Oral em Doentes com Pé Diabético Infectado: Estudo de Caso-Controlo



Henrique Vara Luiz^a, André Couto Carvalho^{b,c}, Cláudia Freitas^{b,c}, Cláudia Amaral^{b,c}, Helena Neto^{b,c}, Rosa Guimarães^{b,c}, Sara Pinto^{b,c}, José Muras^c, Isabel Gonçalves^c, Joana Martins^c, Rui Carvalho^{b,c}

^a Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^c Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético "Dra. Beatriz Serra", Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 10 de dezembro de 2015

Aceite a 10 de junho de 2016

Online a 30 de dezembro de 2017

Palavras-chave:

Administração Oral

Antibacterianos

Complicações da Diabetes/tratamento

Falência Terapêutica

Infecções

Infecções Bacterianas/tratamento

Pé Diabético/tratamento

Resultado do Tratamento

R E S U M O

Introdução: O conhecimento dos factores associados à falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado permite definir aqueles que beneficiam do início de terapêutica oral versus endovenosa.

O objectivo foi estudar a eficácia da antibioterapia oral na resolução da infecção em doentes com pé diabético e identificar os factores preditivos de falência terapêutica nessa população.

Métodos: Estudo retrospectivo de caso-controlo em indivíduos diabéticos com úlcera do pé infectada, medicados em ambulatório com antibiótico oral.

Resultados: Incluídos 135 doentes, observando-se eficácia da antibioterapia oral em 95 casos (70,4%) e falência nos restantes 40 (29,6%). Na análise multivariada, esta falência foi associada à presença de pé neuroisquémico [OR 15,2 (95% CI 4,6–50,2), $p < 0,001$], ao sexo masculino [OR 6,7 (95% CI 2,1–21,2), $p = 0,001$] e à evidência de infecção moderada [OR 4,8 (95% CI 1,7–13,4), $p = 0,003$]. No grupo de doentes com infecção ligeira ($n = 53$), ocorreu resolução da infecção com antibioterapia oral na maioria dos casos (84,9%), mesmo na presença de doença arterial periférica (71,4%). Relativamente aos doentes com infecção moderada ($n = 82$), identificou-se falência da terapêutica oral em 57,1% daqueles com pé neuroisquémico, 50,0% dos indivíduos do sexo masculino e 71,4% daqueles apresentando ambas as características. Nos doentes com osteomielite, obteve-se eficácia terapêutica em 72,7%, sendo a falência superior em caso de pé neuroisquémico versus pé neuropático (45,5% vs 9,1%; $p = 0,016$).

Conclusões: A antibioterapia oral foi eficaz em mais de 2/3 da população estudada. A presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada foram identificados como factores preditivos independentes de falência da terapêutica oral, em doentes com pé diabético infectado. Os dados sugerem que a via de administração oral é a preferencial na infecção ligeira. Deve ponderar-se o início de antibioterapia endovenosa em determinados subgrupos de doentes com infecção moderada, nomeadamente nos do sexo masculino e/ou que apresentem pé neuroisquémico.

* Autor Correspondente.

Correio eletrónico: rui.morais.carvalho@gmail.com (Rui Carvalho)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto

Portugal

Factors Associated with Oral Antibiotic Treatment Failure in Patients with Diabetic Foot Infections: Case-Control Study

Keywords:

Anti-Bacterial Agents
Administration, Oral
Bacterial Infections/therapy
Diabetes Complications/therapy
Diabetic Foot/therapy
Treatment Failure
Treatment Outcome

A B S T R A C T

Introduction: Identifying factors associated with oral antibiotic treatment failure in patients with diabetic foot infections is important to decide which individuals should be treated with oral versus intravenous antibiotics.

Our objective was to access the effectiveness of oral antibiotics in resolving infection in patients with diabetic foot and to identify predictors of treatment failure in that population.

Methods: Retrospective case-control study in patients with diabetic foot ulcers and signs of infection treated as outpatients with oral antibiotics.

Results: We included 135 patients. Oral antibiotics were effective in 95 cases (70.4%) and treatment failure occurred in the remaining 40 (29.6%). In the multivariate analysis, treatment failure was associated with the presence of neuroischaemic foot [OR 15.2 (95% CI 4.6–50.2), $p < 0.001$], male gender [OR 6.7 (95% CI 2.1–21.2), $p = 0.001$] and moderate infections [OR 4.8 (95% CI 1.7–13.4), $p = 0.003$]. In patients with mild infections ($n = 53$), oral antibiotics were usually effective (84.9%), even in the presence of peripheral arterial disease (71.4%). Regarding patients with moderate infections ($n = 82$), oral antibiotic treatment failure was identified in 57.1% of those presenting with neuroischaemic foot, 50.0% of males and 71.4% of those expressing both characteristics. In those with osteomyelitis, oral antibiotics were effective in 72.7% of cases, and treatment failure was higher in the presence of neuroischaemic foot versus neuropathic foot (45.5% vs 9.1%; $p = 0.016$).

Conclusions: Oral antibiotics were effective in more than 2/3 of the population. The presence of neuroischaemic foot, male gender and the evidence of moderate infections were identified as independent predictors of oral antibiotic treatment failure in patients with diabetic foot infections. This study suggests that oral therapy is indicated in individuals with mild infections. Intravenous antibiotics may be considered as initial therapy in some subgroups of patients with moderate infections, namely in males and/or in those presenting with neuroischaemic foot.

Introdução

O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes *mellitus* (DM), apresentando-se como o principal motivo de internamentos hospitalares prolongados relacionados com a DM.¹⁻³ O aparecimento de úlceras crónicas nos pés predispõe à infecção que poderá culminar em amputação *major* ou morte.

Doentes com pé diabético infectado devem ser tratados de forma rápida e agressiva, com recurso a antibioterapia, desbridamento, penso apropriado, alívio da pressão, controlo adequado da glicemia e dos restantes factores de risco cardiovasculares e, por vezes, com realização de revascularização ou amputação do membro inferior (*minor* ou *major*).¹ O tratamento deve ser idealmente realizado por uma equipa multidisciplinar, constituída por médicos (endocrinologista ou internista, cirurgião geral, cirurgião vascular, ortopedista, fisiatra e dermatologista), equipa de enfermagem, podologistas e técnicos de ortóteses.^{1,2,4} Estes aspectos, em conjunto, contribuem para o controlo da infecção do pé em indivíduos diabéticos, bem como para a prevenção de eventos adversos graves como, por exemplo, a amputação *major* dos membros inferiores.¹

A antibioterapia é essencial no plano terapêutico destes doentes, sendo muitas vezes iniciada de forma empírica. A via de administração destes fármacos depende principalmente da gravidade da infecção. Nos casos de infecção ligeira as formulações orais são geralmente recomendadas, enquanto que os doentes com infecção grave devem ser inicialmente internados para realização de terapêutica endovenosa. No entanto, a via de administração em doentes com infecção moderada não é consensual e a decisão entre o início de antibioterapia oral ou endovenosa deverá ser sempre ponderada por uma equipa experiente.²

A antibioterapia em doentes diabéticos, com infecção ligeira ou moderada do pé, é geralmente administrada por via oral, em associação com a optimização dos cuidados locais, sendo muitas

vezes suficiente para evitar internamentos desnecessários. Contudo, a prática clínica demonstra que as formulações orais nem sempre são eficazes na resolução da infecção. O conhecimento dos factores associados à falência da antibioterapia administrada por via oral revela-se de extrema importância, permitindo seleccionar os doentes que irão beneficiar da terapêutica por esta via de administração *versus* aqueles que justificam o internamento imediato para início de esquemas com antibióticos parentéricos. No entanto, a literatura actual analisou sobretudo doentes submetidos a antibioterapia endovenosa. Até à data, nenhum estudo se focou exclusivamente nos factores associados à eficácia/falência da terapêutica oral.

Assim, o presente artigo tem como objectivos: 1) estudar a eficácia da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado e 2) identificar os preditores de falência da antibioterapia oral nessa população.

Métodos

Estudo de caso-controlo, baseado na análise retrospectiva dos processos clínicos dos indivíduos diabéticos com úlcera do pé infectada, que tiveram a primeira consulta de Pé Diabético no Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto) durante o ano de 2013. Foram excluídos aqueles em que se decidiu interinar para início de antibiótico endovenoso nas primeiras 48 horas após o diagnóstico da infecção. Foram incluídos todos os doentes medicados com antibioterapia oral e que mantiveram seguimento em ambulatório, sendo reavaliados periodicamente (em intervalos não superiores a 3 semanas) na Consulta Externa de Pé Diabético do referido hospital.

Definiu-se infecção do pé com base nos critérios da Infectious Diseases Society of America (IDSA),² ou seja, pela presença de duas ou mais das seguintes características: sinais inflamatórios

(eritema, edema, dor e calor) ou presença de pus. A gravidade da infecção foi estabelecida com base na classificação *perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection and sensation* (PEDIS)⁵ e IDSA²: grau 1 (sem infecção); grau 2 (ligeira) se sinais de infecção localizada à pele ou tecido celular subcutâneo e com eritema ≤ 2 cm, sem sinais sistêmicos; grau 3 (moderada) em caso de infecção com atingimento mais profundo ou eritema > 2 cm, sem sinais sistêmicos; grau 4 (grave) em doentes com 2 ou mais sinais sistêmicos, tais como temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca > 90 batimentos/minuto, frequência respiratória > 20 ciclos/minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg e contagem de leucócitos $> 12000/\mu\text{L}$ ou $< 4000/\mu\text{L}$ ou $\geq 10\%$ de leucócitos imaturos.

O pé foi classificado como neuropático em caso de se identificar ausência de sensibilidade protectora nos pés, utilizando o teste com o monofilamento de 10 g de Semmes-Weinstein. Considerou-se pé neuroisquémico se, para além de neuropatia, se identificou doença arterial periférica, definida pela ausência de pulsos pediosos ou tibiais posteriores e/ou presença de fluxos monofásicos distais por estudo de Doppler arterial (com ou sem índice de pressão tornozelo/braço $< 0,9$ e/ou estudo angiográfico do membro inferior a documentar oclusões ou lesões de estenose arterial significativas).

Osteomielite foi definida clinicamente através da presença de exposição óssea e/ou possibilidade de introdução de sonda até ao osso (*probe-to-bone*), com confirmação através de resultados imagiológicos compatíveis (radiografia seriada ou ressonância magnética).

Estabeleceu-se como *outcome* primário a falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado. A terapêutica foi classificada como “eficaz” quando os seguintes três requisitos foram cumpridos: 1) resolução completa dos sinais inflamatórios do pé 15 dias após o início do último esquema de antibioterapia oral instituído (resolução da infecção); 2) sem recidiva nos 15 dias seguintes nos doentes com infecções ligeiras e moderadas sem osteomielite, ou em 6 meses nos casos de osteomielite e 3) sem necessidade de internamento para antibioterapia endovenosa durante esse período. O limite de 6 meses serviu de tempo máximo permitido para considerar a antibioterapia como eficaz de forma a excluir todos os casos de recidiva tardia de osteomielite. Assim, considerou-se “falência terapêutica” em caso de manutenção/agravamento dos sinais inflamatórios do pé apesar da antibioterapia oral, ou recidiva da infecção nos intervalos de tempo mencionados e/ou motivando o internamento hospitalar para início de antibiótico endovenoso (com ou sem necessidade de amputação e/ou revascularização).

As variáveis estudadas como eventuais factores preditivos foram: sexo, idade, escolaridade, tipo e tempo de evolução de DM, hemoglobina glicada (HbA1c), evidência de nefropatia e retinopatia diabéticas, presença de doença arterial periférica associada à neuropatia (pé neuroisquémico), antecedentes de amputação, local e gravidade da infecção, presença de osteomielite, número e tipo de agentes infecciosos identificados e tipo de antibioterapia empírica oral prescrita.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas pela média e desvio padrão e aquelas com ausência de distribuição normal foram definidas pela mediana e percentis. O estudo dos factores preditivos foi efectuado inicialmente pelo teste de Fisher (análise univariada). As variáveis com valor $p \leq 0,1$ foram seleccionadas e estudadas por regressão logística em modelo *forward stepwise* (análise multivariada), com o objectivo de esclarecer quais os factores que contribuem mais significa-

tivamente para o modelo. Considerou-se um nível de significância de 5% ($p = 0,05$). A análise estatística foi efectuada em IBM SPSS Statistics for Windows, versão 21,0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Resultados

Foram incluídos 135 doentes com pé diabético e úlcera infectada, medicados em ambulatório com antibiótico oral. As suas principais características estão representadas na **Tabela 1**. Destaca-se o predomínio do sexo masculino (67,4%) e a idade média de $64,0 \pm 13,5$ anos. A maioria dos casos apresentava DM tipo 2 (91,5%), sendo a HbA1c média de $8,5 \pm 2,1\%$. Cinquenta e oito doentes (43,0%) tinham pé diabético neuropático e 77 (57,0%) neuroisquémico. Os dedos foram o local mais frequente de infecção (66,4%), seguindo-se o metatarso (14,2%), retro-pé (8,2%), região interdigital (6,0%) e médio-pé (5,2%). Foi identificada infecção de gravidade ligeira em 53 casos (39,3%) e moderada em 82 casos (60,7%). Cerca de um terço dos doentes (32,6%) apresentava sinais sugestivos de osteomielite. Material para exame microbiológico foi obtido em 31 casos, por biopsia ou curetagem do tecido profundo da lesão, ou ainda através de aspirados profundos, sendo a infecção considerada polimicrobiana em 54,8%. O *Staphylococcus aureus* foi o agente infeccioso mais prevalente com 12 casos (38,7%), destacando-se quatro casos (12,9%) de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM). Os restantes grupos de agentes microbianos identificados foram: outros Gram positivos (54,8%), *Enterobacteriaceae* (45,2%) e outros Gram negativos (19,4%). O esquema de antibiótico empírico oral prescrito com maior frequência foi amoxicilina com ácido clavulânico (66,7% da população, correspondendo a 79,2% das infecções ligeiras e a 56,1% das infecções moderadas), seguindo-se a associação de quinolona (levofloxacina ou ciprofloxacina) e clindamicina (22,0% da população, correspondendo a 7,5% das infecções ligeiras e a 30,5% das infecções moderadas). Em 39 doentes (28,9%) o esquema de antibiótico inicial foi substituído de forma individualizada por outro também administrado por via oral (mais frequentemente a associação de levofloxacina e clindamicina), de acordo com o resultado do exame microbiológico e teste de sensibilidade aos antibióticos ou devido à ausência de resolução da infecção com a antibioterapia empírica prévia. A mediana da duração total de tratamento com antibiótico oral na população estudada foi de 28 dias (mínimo sete e máximo 105 dias). Relativamente aos casos de osteomielite, a mediana do tempo total de terapêutica foi de 42 dias (P25 - 32,7 dias e P75 - 59,8 dias).

Observou-se eficácia da antibioterapia oral em 95 dos 135 doentes (70,4%). Nos restantes 40 casos (29,6%) constatou-se falência terapêutica, com necessidade de internamento para início de antibiótico endovenoso. Desses 40 doentes, 23 (57,5%) foram submetidos a amputação (transfemorais em dois casos, transmetatarsiana em outros dois casos e digital em 19 casos) e 23 (57,5%) foram sujeitos a revascularização do membro inferior (13 casos unicamente submetidos a angioplastia transluminal e 10 casos com realização de pontagem distal). A revascularização precedeu a amputação em 13 doentes e foi efectuada de forma isolada em 10 casos. Sete dos doentes internados para antibioterapia parentérica (17,5%) não necessitaram da realização de qualquer destes procedimentos cirúrgicos.

Na análise univariada, a falência da antibioterapia oral foi superior nos doentes com pé neuroisquémico em comparação com os que apresentavam pé neuropático (46,8% vs 6,9%; $p < 0,001$),

Tabela 1. Características dos doentes com pé diabético infectado, medicados em ambulatório com antibiótico oral (n = 135). Para as variáveis com n < 135, foi colocado o respectivo n.

Características	Doentes, n (%)	Local de infecção (n = 134)	
Sexo		Dedos	89 (66,4)
Masculino	91 (67,4)	Interdital	8 (6,0)
Feminino	44 (32,6)	Metatarsos	19 (14,2)
Idade		Médio-pé	7 (5,2)
< 65 anos	68 (50,4)	Retro-pé	11 (8,2)
≥ 65 anos	67 (49,6)	Face do pé infectada (n = 124)	
Média ± DP (anos)	64,0 ± 13,5	Dorso	89 (71,8)
Escolaridade (n = 125)		Planta	35 (28,2)
< 4º ano	86 (68,8)	Gravidade da infecção	
≥ 4º ano	39 (31,2)	Ligeira	53 (39,3)
Tipo de DM (n = 117)		Moderada	82 (60,7)
Tipo 1	10 (8,5)	Osteomielite	
Tipo 2	107 (91,5)	Sim	44 (32,6)
Tempo de evolução de DM		Não	91 (67,4)
< 20 anos	72 (53,3)	Realizada colheita para exame microbiológico	
≥ 20 anos	63 (46,7)	Sim	31 (23,0)
Mediana (P25-P75) (anos)	17 (10-25)	Não	104 (77,0)
Esquema terapêutico (n = 130)		Nº de agentes infecciosos por amostra (n = 31)	
ADO	60 (46,2)	Monomicrobiana	14 (45,2)
Insulina basal ± ADO	42 (32,3)	Polimicrobiana	17 (54,8)
Insulina pré-mistura ± ADO	11 (8,5)	Tipo de agentes infecciosos (n = 31)	
Insulina basal + bolus prandiais ± ADO	17 (13,1)	<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (38,7)
HbA1c (n = 110)		SARM	4 (12,9)
≤ 8%	48 (43,6)	Outros Gram positivos ¹	17 (54,8)
> 8%	62 (56,4)	<i>Enterobacteriaceae</i> ²	14 (45,2)
Média ± DP (%)	8,5 ± 2,1	Outros Gram negativos ³	6 (19,4)
Complicações de órgão-alvo identificadas		Antibiótico empírico oral (n = 132)	
Retinopatia (n = 130)	71 (54,6)	Amoxicilina/ácido clavulânico	88 (66,7)
Nefropatia (n = 128)	41 (32,0)	Quinolona + clindamicina	29 (22,0)
Cardiopatia isquêmica (n = 134)	21 (15,7)	Outro (isolado ou combinação)	15 (11,4)
Doença cerebrovascular (n = 134)	23 (17,2)	Alteração do antibiótico empírico oral	
Tipo de pé diabético		Sim	39 (28,9)
Neuropático	58 (43,0)	Não	96 (71,1)
Neuroisquémico	77 (57,0)	Duração total do esquema antibiótico oral	
Antecedentes de amputação (n = 132)		Mediana (P25-P75) (dias)	28 (15-42)
Sim	22 (16,7)		
Não	110 (83,3)		

A Tabela 1 continua na coluna ao lado.

nos doentes do sexo masculino do que naqueles do sexo feminino (38,5% vs 11,4%; $p = 0,001$) e em caso de infecção com gravidade moderada comparativamente a ligeira (39,0% vs 15,1%; $p = 0,004$). Não foram observadas associações significativas com as restantes variáveis (Tabela 2). Na análise multivariada, o factor mais associado com a falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado foi a presença de pé neuroisquémico [OR 15,2 (95% CI 4,6–50,2), $p < 0,001$], seguindo-se o sexo masculino [OR 6,7 (95% CI 2,1–21,2), $p = 0,001$] e, por último,

ADO: antidiabéticos orais; DM: diabetes mellitus; DP: desvio padrão; HbA1c: hemoglobina glicada; P25: percentil 25; P75: percentil 75; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

¹ Outros Gram positivos: *Staphylococcus* coagulase negativos, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus* spp.

² *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia liquefaciens* e *Enterobacter cloacae*.

³ Outros Gram negativos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes faecalis*, *Acinetobacter haemolyticus* e *Prevotella bivia*.

a evidência de infecção com gravidade moderada [OR 4,8 (95% CI 1,7–13,4), $p = 0,003$]. Nenhuma outra variável foi significativa quando essas três estavam incluídas no modelo (Tabela 3).

Quando estudados apenas os 53 doentes com infecção ligeira do pé, observou-se eficácia da antibioterapia oral em 45 casos (84,9%) e falência terapêutica motivando o internamento posterior para antibioterapia endovenosa em oito casos (15,1%). Esses oito doentes foram todos submetidos a revascularização, dos quais três (37,5%) tiveram necessidade de amputação *minor*.

Não se observou falência da antibioterapia oral em nenhum dos doentes com pé neuropático ($n = 25$), enquanto que a falência naqueles com pé neuroisquémico ($n = 28$) foi de 28,6% ($p = 0,005$). O estudo das outras variáveis não proporcionou resultados significativos no grupo de doentes com infecção ligeira.

Relativamente aos 82 doentes com infecção moderada do pé, constatou-se eficácia da antibioterapia oral em 50 (61,0%). Nos restantes 32 doentes (39,0%) ocorreu falência terapêutica condicionando o internamento para início de antibioterapia endovenosa, dos quais 20 (62,5%) foram amputados (correspondendo a duas amputações *major* e 18 *minor*). Quinze indivíduos (46,9%) foram submetidos a revascularização (isolada em cinco casos e precedendo amputação em 10 casos) e sete (21,9%) não necessitaram da realização de qualquer destes procedimentos. Na análise univariada, a falência da antibioterapia oral foi superior nos doentes com pé neuroisquémico ($n = 49$) do que nos 33 que apresentavam pé neuropático (57,1% vs 12,1%; $p < 0,001$), bem como nos doentes do sexo masculino ($n = 56$) em comparação com os 26 do sexo feminino (50,0% vs 15,4%; $p = 0,003$). De referir que os indivíduos em que se identificou a associação destas duas características desfavoráveis (sexo masculino e pé diabético neuroisquémico; $n = 35$) apresentaram uma taxa de falência terapêutica de 71,4%. Não se obteve resultados significativos no estudo das restantes variáveis. Na análise multivariada, o factor mais associado à falência da antibioterapia oral, em doentes com infecção moderada do pé, foi a presença de pé neuroisquémico [OR 11,0 (95% CI 3,1–38,4), $p < 0,001$], seguindo-se o sexo masculino [OR 6,6 (95% CI 1,8–23,9), $p = 0,004$]. Nenhuma outra variável foi significativa quando estas duas estavam incluídas no modelo.

Analisando os 44 doentes com osteomielite, identificou-se eficácia da antibioterapia oral em 32 (72,7%) e falência terapêutica em 12 (27,3%), dos quais sete foram amputados (correspondendo a amputações *minor*) e cinco revascularizados (isolada em dois casos e precedendo amputação em três casos). A falência da antibioterapia oral foi superior nos doentes com pé neuroisquémico ($n = 22$) do que nos 22 que apresentavam pé neuropático (45,5% vs 9,1%; $p = 0,016$). Não se obteve resultados significativos na análise das restantes variáveis.

Discussão

O presente estudo permitiu identificar a presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada como factores preditivos de falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado.

A abordagem dos doentes com pé diabético infectado é complexa, envolvendo a utilização de várias armas terapêuticas e a participação de uma equipa multidisciplinar, com o objectivo de curar a infecção e evitar complicações.^{1,2} A antibioterapia sistémica está indicada em todos os doentes com úlcera do pé infectada, devendo ser iniciada empiricamente. No entanto, não deverá ser prescrita em indivíduos que apresentem

Tabela 2. Associação entre as características dos doentes com pé diabético infectado e a falência da antibioterapia oral (análise univariada).

Características	Análise univariada		
	Doentes n	Falência terapêutica n (%)	Valor p
Global	135	40 (29,6)	
Sexo			0,001
Masculino	91	35 (38,5)	
Feminino	44	5 (11,4)	
Idade			1,0
< 65 anos	68	20 (29,4)	
≥ 65 anos	67	20 (29,9)	
Escolaridade			1,0
< 4º ano	86	27 (31,4)	
≥ 4º ano	39	12 (30,8)	
Tipo de DM			0,16
Tipo 1	10	5 (50,0)	
Tipo 2	107	30 (28,0)	
Tempo de evolução de DM			0,71
< 20 anos	72	20 (27,8)	
≥ 20 anos	63	20 (31,7)	
HbA1c			0,30
≤ 8%	48	17 (35,4)	
> 8%	62	16 (25,8)	
Nefropatia diabética			0,30
Sim	41	15 (36,6)	
Não	87	23 (26,4)	
Retinopatia diabética			0,13
Sim	71	17 (23,9)	
Não	59	22 (37,3)	
Tipo de pé diabético			< 0,001
Neuropático	58	4 (6,9)	
Neuroisquémico	77	36 (46,8)	
Antecedentes de amputação			1,0
Sim	22	6 (27,3)	
Não	110	33 (30,0)	
Local de infecção			0,10
Dedos/interdigital	97	33 (34,0)	
Outra	37	7 (18,9)	
Face do pé infectada			0,12
Dorso	89	28 (31,5)	
Planta	35	6 (17,1)	
Gravidade da infecção			0,004
Ligeira	53	8 (15,1)	
Moderada	82	32 (39,0)	
Osteomielite			0,84
Sim	44	12 (27,3)	
Não	91	28 (30,8)	

Nº de agentes infecciosos por amostra			0,72
Monomicrobiana	14	6 (42,9)	
Polimicrobiana	17	6 (35,3)	
Staphylococcus aureus			0,45
Sim	12	6 (50,0)	
Não	19	6 (31,6)	
SARM			0,27
Sim	4	3 (75,0)	
Não	27	9 (33,3)	
Outros Gram positivos			0,29
Sim	17	5 (29,4)	
Não	14	7 (50,0)	
Enterobacteriaceae			0,72
Sim	14	6 (42,9)	
Não	17	6 (35,3)	
Outros Gram negativos			0,65
Sim	6	3 (50,0)	
Não	25	9 (36,0)	
Antibiótico empírico oral			1,0
Amoxicilina/ácido clavulânico	88	26 (29,5)	
Quinolona + clindamicina	29	8 (27,6)	

DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicada; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

úlceras sem sinais de infecção.^{2,6}

A escolha do antibiótico empírico baseia-se na gravidade da infecção e nos agentes etiológicos mais prováveis. As *guidelines* da IDSA de 2012 sugerem exemplos de esquemas antibióticos de acordo com estes factores.² Em caso de infecção ligeira em doentes que não foram submetidos a antibioterapia recente e que não apresentem outros factores de risco, a terapêutica empírica poderá apenas cobrir cocos aeróbios Gram positivos (ex: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina e *Streptococcus spp.*), sendo um dos esquemas possíveis a associação de amoxicilina e ácido clavulânico. Por outro lado, em doentes com infecção moderada ou grave, a antibioterapia empírica deverá ser de espectro alargado de forma a cobrir também Gram negativos e agentes anaeróbios, utilizando, por exemplo, a associação de quinolona e clindamicina orais ou vários esquemas endovenosos. No presente estudo, o esquema antibiótico mais frequentemente utilizado foi a associação de amoxicilina e ácido clavulânico, tendo-se reservado a terapêutica combinada com quinolona e clindamicina para muitos dos indivíduos com infecção moderada.

Na literatura actual, nenhum antibiótico utilizado isolada-

mente ou em combinação parece ser superior aos restantes no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles ou em caso de osteomielite, em doentes com pé diabético.⁷⁻¹⁰ Além disso, as discrepâncias metodológicas entre os vários trabalhos tornam difícil a comparação dos diferentes esquemas terapêuticos utilizados.¹¹ A decisão de alterar a antibioterapia inicial depende do resultado do exame microbiológico e do teste de sensibilidade aos antibióticos, bem como da resposta clínica à terapêutica empírica.² Os dados deste estudo identificaram uma alteração do esquema antibiótico inicial em 28,9% dos casos, o que pressupõe uma desadequação terapêutica em mais de 1/4 da população estudada.

A via de administração da antibioterapia em doentes com pé diabético depende principalmente da gravidade da infecção. A maioria dos indivíduos com infecção ligeira e muitos daqueles com infecção moderada podem ser tratados em ambulatório com terapêutica oral. O internamento para início de antibioterapia endovenosa está recomendado em todos os doentes com infecção grave, bem como em alguns casos de infecção moderada,² não se conhecendo com rigor o tipo de doente que mais beneficia desta abordagem. A duração ideal da antibioterapia também não está estabelecida e depende igualmente da gravidade da infecção. A terapêutica é geralmente continuada até poucos dias após a resolução dos sinais inflamatórios.^{2,7,12}

A abordagem da osteomielite deverá também ser individualizada e quer a antibioterapia (oral ou endovenosa) podem ser utilizadas como terapêutica primária, sendo igualmente eficazes.^{9,13} Em caso de opção por terapêutica não-cirúrgica, a antibioterapia deve ser continuada por um período mínimo de seis semanas.

Os dados de uma revisão sistemática em doentes com pé diabético indicam que a eficácia da antibioterapia na resolução da infecção varia entre 48 e 90% nas infecções da pele e dos tecidos moles e entre 61 e 94% em caso de osteomielite. No entanto, a maioria dos estudos analisados na referida revisão utilizaram esquemas de antibioterapia exclusivamente endovenosos.⁷ Um ensaio clínico randomizado comparando dois esquemas de antibioterapia oral (clindamicina e cefalexina), em doentes com pé diabético infectado sem risco de amputação (excluindo casos de osteomielite e presença de sinais sistémicos), identificou resolução da infecção (definida como resolução de todos os sinais e sintomas locais de infecção) em 91% do total de indivíduos incluídos, sem diferenças significativas na eficácia entre os dois grupos.¹⁴ No nosso estudo a antibioterapia oral foi eficaz em 70,4% da população estudada, correspondendo a 84,9% dos indivíduos com infecção ligeira, 61% daqueles com infecção

Tabela 3. Associação entre as características dos doentes com pé diabético infectado e a falência da antibioterapia oral. Análise multivariada por regressão logística em modelo *forward stepwise*, utilizando as variáveis com valor $p \leq 0,1$ na análise univariada. São apresentados os resultados referentes ao modelo final (com as 4 variáveis incluídas).

Características	Análise multivariada	
	OR (95% CI)	Valor p
Pé diabético neuroisquémico	15,2 (4,6 – 50,2)	< 0,001
Sexo masculino	6,7 (2,1 – 21,2)	0,001
Infecção com gravidade moderada	4,8 (1,7 – 13,4)	0,003
Infecção dos dedos/interdigital	1,4 (0,4 – 4,2)	0,58

CI: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

moderada e 72,7% dos doentes com osteomielite. Nos restantes casos ocorreu falência da antibioterapia oral justificando o internamento hospitalar para início de antibiótico endovenoso, muitas vezes com concomitante amputação e/ou revascularização do membro inferior.

No nosso conhecimento apenas duas publicações estudaram os factores associados à falência da antibioterapia na resolução dos sinais e sintomas de infecção, em doentes com pé diabético infectado.^{15,16} No entanto, os referidos estudos focaram-se sobretudo em doentes submetidos a antibioterapia endovenosa. Vardakas *et al* utilizaram os dados de 18 ensaios clínicos randomizados, desenhados para comparar diferentes esquemas antibióticos no tratamento da infecção do pé (15 dos quais referentes a terapêutica endovenosa). Estes autores reconheceram apenas a presença de SARM como factor preditivo de falência terapêutica.¹⁵ Lipsky *et al* basearam-se nos dados de um ensaio clínico randomizado comparando dois esquemas de antibioterapia endovenosa e identificaram a gravidade da infecção e o aumento da contagem de leucócitos como os factores preditivos mais importantes.¹⁶

Outros artigos estudaram os factores associados a amputação e identificaram significado estatístico para outras variáveis, tais como a presença de doença arterial periférica e um maior período de duração da DM.¹⁷⁻¹⁹ No entanto, a amputação *per se* não deve ser encarada como um resultado negativo, excepto quando ocorre no seguimento de persistência ou agravamento dos sinais inflamatórios do pé. A amputação *minor* é muitas vezes parte integrante de um tratamento adequado de infecções moderadas do pé diabético.²⁰ Na opinião dos autores, os estudos que descrevem os resultados clínicos em doentes com pé diabético infectado deveriam definir a falência da antibioterapia como a ausência de resolução dos sinais e sintomas de infecção, independentemente da realização de amputação *minor* (muitas vezes inevitável e necessária).

Neste nosso trabalho apresentamos o que pensamos ser o primeiro estudo da literatura que analisa isoladamente os factores associados à falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado. Esta informação poderá ter um papel fundamental na individualização da terapêutica, sugerindo os indivíduos que podem ser tratados com segurança utilizando antibiótico oral *versus* aqueles que beneficiam de internamento imediato para início de antibioterapia endovenosa. O presente artigo identificou a presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada como os factores preditivos independentes de falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado, com riscos relativos de 15, 7 e 5 vezes, respectivamente.

A presença de pé neuroisquémico e a gravidade da infecção são dois factores bem conhecidos de mau prognóstico em doentes com pé diabético, enquanto que o papel do género como factor preditivo de eventos adversos (independente de outras variáveis) continua a ser controverso. Lipsky *et al* identificaram o sexo masculino como preditivo de falência da antibioterapia em doentes com pé diabético infectado na análise univariada mas não na multivariada.¹⁶ Por outro lado, uma meta-análise sobre a influência do género no risco de amputação em doentes com pé diabético indicou o sexo masculino como factor de risco independente.²¹ Como possíveis explicações referidas na literatura para a associação entre o sexo masculino e o risco de amputação, destacam-se o facto dos homens com pé diabético recorrerem menos frequentemente aos cuidados de saúde e de só o fazerem em caso de maior gravidade, não realizarem os cuidados de pre-

venção/vigilância de lesões em ambulatório (ex.: observação regular dos pés e do calçado) e de estarem mais expostos a actividades profissionais envolvendo esforços físicos (impedindo o alívio de pressão sobre o pé ulcerado/infectado).²¹

No grupo com infecção ligeira, aqueles com pé neuroisquémico foram associados a falência da terapêutica oral. No entanto, a resolução da infecção ocorreu na maioria dos doentes com infecção ligeira (84,9%), sendo a eficácia elevada mesmo na presença de doença arterial periférica (71,4%). Relativamente aos doentes com infecção moderada, identificou-se falência da terapêutica oral em 57,1% daqueles com pé neuroisquémico, 50,0% dos indivíduos do sexo masculino e 71,4% daqueles apresentando ambas as características. Por último, os doentes com osteomielite apresentaram uma percentagem global de resolução da infecção de 72,7%, salientando-se a taxa de falência terapêutica de 45,5% no subgrupo de indivíduos com pé neuroisquémico.

Estes dados sugerem que os indivíduos com infecção ligeira apresentam uma elevada probabilidade de resposta à antibioterapia oral, podendo ser geralmente tratados através dessa via de administração. Por outro lado, a falência da terapêutica oral é elevada ($\geq 50\%$) em determinados subgrupos de doentes com infecção moderada, nomeadamente naqueles que apresentam doença arterial periférica e nos do sexo masculino, atingindo quase 3/4 da população quando ambas as características se encontram associadas. Deste modo, deve ser ponderada a antibioterapia endovenosa nos doentes com infecção moderada do sexo masculino e/ou que apresentem pé diabético neuroisquémico, enquanto que a via oral parece ser a melhor opção nos restantes casos de infecção moderada. De referir que a terapêutica deve ser sempre individualizada e decidida em conjunto com o doente, cuidadores e equipa de saúde.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo baseado exclusivamente na análise de processos clínicos, com potenciais vieses de selecção e registo. Segundo, a análise realizada avaliou apenas os doentes que tiveram uma primeira consulta de pé diabético no decorrer de um ano, numa única instituição, limitando assim a sua extrapolação para outras instituições. No entanto, esta população compreendeu um total de 135 doentes, número que permitiu obter resultados significativos para determinadas variáveis e sugerir algumas conclusões. Terceiro, há outros factores potencialmente associados à eficácia/falência terapêutica e que não foram considerados no presente estudo como a aderência dos doentes às recomendações médicas, a duração da infecção e os tratamentos efectuados antes da referenciação à nossa instituição, a realização de tratamentos locais como pequenos desbridamentos e alívio de pressão (embora na nossa experiência estes procedimentos sejam efectuados em praticamente todos os doentes) e a presença de parâmetros laboratoriais inflamatórios elevados (ex.: leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C-reativa). Por último, a colheita de material da úlcera infectada para exame microbiológico foi efectuado em apenas 23% dos casos, fornecendo assim uma visão limitada sobre os agentes infecciosos mais prevalentes e dificultando a avaliação destes como potenciais factores preditivos de falência da antibioterapia oral.

Em conclusão, a antibioterapia oral foi eficaz na resolução da infecção em mais de 2/3 da população estudada. A presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada foram identificados como factores preditivos relevantes de falência da antibioterapia oral nos doentes com pé diabético infectado estudados. A maioria dos indivíduos com infecção ligeira respondeu à antibioterapia oral, sugerindo ser esta a

via de administração preferencial nestes doentes. Por outro lado, aqueles com infecção moderada e evidência de doença arterial periférica e/ou do sexo masculino apresentaram respostas terapêuticas mais desfavoráveis, indicando que o internamento para início de antibiótico endovenoso deve ser ponderado nesses subgrupos de doentes.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

- Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:225-31.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e132-73.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes: Factos e Números – o Ano de 2014. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.* Lisboa:SPD;2015.
- Direção-Geral de Saúde. *Diagnóstico sistemático do pé diabético. Norma nº 005/2011.* Lisboa: DGS;2011.
- Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:S90-5.
- Abbas M, Uçkay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:821-32.
- Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:142-62.
- Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2006;23:348-59.
- Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:S145-61.
- Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26:267-76.
- Crouzet J, Lavigne JP, Richard JL, Sotto A. Diabetic foot infection: a critical review of recent randomized clinical trials on antibiotic therapy. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e601-10.
- Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:163-78.
- Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis.* 2004;39:S115-22.
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1990;150:790-7.
- Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80:344-51.
- Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG, Tice AD, Polis AB, Abramson MA. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *Int Wound J.* 2007;4:30-8.
- Eneroth M, Apelqvist J, Stenström A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int.* 1997;18:716-22.
- Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, Grigoriadou M, Margariti G, Paniara O, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106:346-52.
- Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirotsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab.* 2011;37:208-15.
- Laughlin RT, Calhoun JH, Mader JT. The diabetic foot. *J Am Acad Orthop Surg.* 1995;3:218-25.
- Tang ZQ, Chen HL, Zhao FF. Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014;13:197-204.