

# Avaliação da Eficácia de um Protocolo de Antibioterapia Empírica Endovenosa Dirigido ao Pé Diabético Infetado: Um Estudo Retrospetivo de Base Hospitalar

## *Evaluation of the Efficacy of a Diabetic Foot Infection Empirical Antibiotic Therapy Protocol: A Retrospective Inpatient Study*

A. L. Barbosa<sup>1</sup>, R. Carvalho<sup>2</sup>, A. C. Carvalho<sup>2</sup>

1- Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

2- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

### Resumo

As infeções do pé diabético (IPD) são uma das complicações mais graves em doentes com Diabetes *mellitus* (DM). Este trabalho pretendeu avaliar a eficácia de um protocolo de antibioterapia empírica endovenosa para as IPD com necessidade de internamento hospitalar.

Analisaram-se retrospectivamente todos os episódios de internamento num Serviço de Endocrinologia com alta hospitalar no ano de 2013, admitidos por IPD e com necessidade de instituição de antibioterapia empírica. Setenta e três episódios cumpriam os critérios do estudo, recolhendo-se dados demográficos, clínicos e laboratoriais. A maioria (78%) eram homens e a média de idades foi de  $64 \pm 11,8$  anos. A média de dias de internamento foi de  $17,6 \pm 6,5$ . Cinquenta e um apresentavam DM tipo 2 com uma média de  $18,6 \pm 10,1$  anos de evolução e mau controlo metabólico (HbA1c média de  $8,4 \pm 2,6\%$ ). O protocolo foi cumprido em 70% dos episódios, todos com cobertura antibiótica eficaz, baseado nos isolamentos microbiológicos obtidos. Esta eficácia foi inferior quando o protocolo não foi utilizado (100% vs. 59%,  $p < 0,05$ ).

Esta análise permite realçar o benefício do uso de protocolos de antibioterapia baseados na prevalência microbiana local. O surgimento de novas evidências e de novos antibióticos poderá moldar os atuais esquemas de antibioterapia no sentido da melhoria da relação custo-eficácia.

**Palavras-chave:** pé diabético, infeções do pé diabético, protocolo de antibioterapia empírica endovenosa hospitalar.

### Abstract

Diabetic foot infections (DFI) are one of the most serious complications in Diabetes *mellitus* (DM). We aimed to evaluate the efficacy of DFI empirical antibiotic treatment protocol in a Endocrinology ward.

A retrospective analysis of all the hospitalization episodes in the year of 2013 with DFI and empirical antibiotic treatment identified 73 episodes (22%), and demographic, clinical and laboratorial data was retrieved.

The majority were male (78%); with a mean age of  $64 \pm 11,8$  years and a  $17,6 \pm 6,5$  day's of length-of-stay. Fifty one patients (70%) had DM type 2, with a mean time of evolution of  $18,6 \pm 10,1$  years and a poor metabolic control (mean HbA1c of  $8,4 \pm 2,6\%$ ).

The protocol was fulfilled in 53 episodes (70%). All the patients that fulfilled the protocol and had isolation of microorganisms had an effective antibiotic coverage. The efficacy was lower when was not fulfilled the protocol (100% vs. 59%,  $p < 0,05$ ).

This study highlights the effectiveness and the benefit of using empirical antibiotic protocol shaped by local microbial prevalence. The emergence of new evidence and new drugs will shape in the future this therapeutic approach towards the best relationship cost-effectiveness.

**Keywords:** diabetic foot, diabetic foot infection, diabetic foot infection empirical antibiotic therapy protocol.

## > INTRODUÇÃO

As infeções do Pé Diabético (IPD) são um problema grave da Diabetes *mellitus* (DM).<sup>[1-3]</sup> Geralmente iniciam-se

numa ulceração cutânea que na maioria dos casos se mantém superficial, mas, em até 25%, esta infeção pode estender-se para os tecidos subcutâneos e/ou osso.

A recorrência das IPD dentro aos 12 meses é bastante elevada (50%), sendo que 10-30% destas situações podem progredir para amputação do membro inferior (*minor* ou *major*).<sup>[2,4,5]</sup>

O principal fator predisponente para as IPD é o aparecimento de uma úlcera (em especial se presente há mais de 30 dias e/ou se recorrente), o que está habitualmente

### CORRESPONDÊNCIA

Ana Luísa Martins Barbosa  
Rua Fernão de Magalhães, nº 153, hab. 101  
4435-246 Rio Tinto  
Tlm.: +351 916 923 556  
E-mail: ana.luisa.barbosa@sapo.pt

relacionada com a presença de neuropatia diabética sensitivo-motora distal. A coexistência de doença vascular periférica, história de amputação prévia, doença renal crónica ou alterações imunológicas inerentes à DM parecem ter, nestes casos de IPD, um papel secundário.<sup>[3,5,6]</sup>

A prevalência destas alterações parece correlacionar-se, pelo menos em parte, com o controlo glicémico.<sup>[2,5]</sup> Os cocos gram-positivos (em particular o *Staphylococcus aureus*) são os patogéneos predominantes nas IPD iniciais. Nos doentes com úlceras crónicas, ou que fizeram recentemente ciclos de antibioterapia, podem também estar presentes com bacilos gram-negativos, ou até alguns microrganismos anaeróbios quando a IPD se apresenta com isquemia do membros com/sem gangrena.<sup>[1,3,4]</sup>

As IPD requerem uma abordagem multidisciplinar, tendo em conta um tratamento coordenado e eficaz das alterações locais e sistémicas.<sup>[1-3]</sup>

A escolha do antibiótico a iniciar depende de vários fatores: científicos, clínicos, éticos e económicos, sendo por norma inicialmente empírica.<sup>[2,7,8]</sup> De acordo com as recomendações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), nos quadro infecciosos mais graves devemos optar por um antibiótico de largo espectro, com cobertura para a infeção por *Staphylococcus aureus* (sem esquecer as estirpes meticilino-resistentes), e por agentes Gram negativos (se infeção crónica ou se sem resposta a outros esquemas antibióticos). Agentes anaeróbios devem ser tidos em conta na presença de necrose ou gangrena em membros isquémicos. A via parentérica é a favorita nas infeções mais graves, contraposta com a via oral nas infeções ligeiras.<sup>[1,7-10]</sup>

Este trabalho pretendeu avaliar a adequação do protocolo do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP) quanto à antibioterapia endovenosa no Pé Diabético infetado em regime de internamento.

## > MATERIAL E MÉTODOS

Durante os meses de Janeiro a Dezembro de 2013 foi realizado um estudo analítico e transversal tendo como população todos os episódios de internamento no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Centro Hospitalar do Porto) com alta clínica durante esse ano, e que tiveram como motivo de internamento Pé Diabético Infetado com necessidade de instituição de antibioterapia empírica endovenosa (assumida como antibioterapia iniciada sem o conhecimento de qualquer resultado microbiológico até um mês antes ao internamento em causa). Como critérios de exclusão definiram-se: ausência de dados e utentes com isolamentos microbianos prévios conhecidos.

Foram obtidas informações sobre as seguintes variáveis:

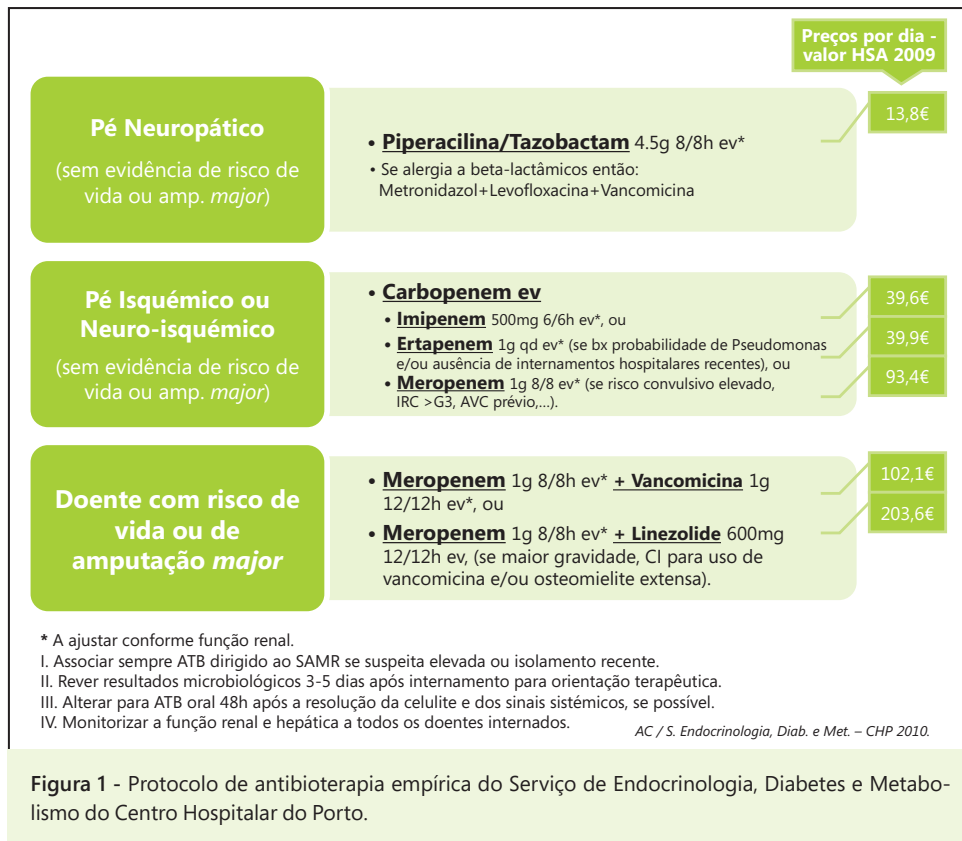
- Sexo;
- Idade (em anos à data de internamento);
- Tipo de Diabetes *mellitus* (tipo 1, tipo 2 ou outros, conforme definido pelo registo clínico);
- Tempo de evolução da DM (número de anos, à data do internamento, desde o diagnóstico de DM);
- Hemoglobina glicada (HbA1C);
- Tipo de pé diabético (definido como neuropático na presença de diminuição da sensibilidade à estimulação com monofilamento de Semmes-Weinstein 10g; ou neuroisquémico se com diminuição ou ausência dos pulsos periféricos – pedioso, tibial posterior ou poplíteo – à palpação ou com recurso a Doppler arterial);
- Tempo de internamento (definido como o nº de dias desde a entrada no serviço até à data de alta deste);
- Reinternamento (considerado se internamento nos 30 dias anteriores);
- Presença de osteomielite, definida clínica (“toque ósseo” ou macrodedo) ou imagiologicamente;
- Variação da concentração plasmática de proteína C reativa (PCR) (antes e após o término do antibiótico empírico);
- Antibioterapia realizada (e se esta escolha estava de acordo com as orientações do protocolo do serviço) (Figura 1);
- Resultados dos isolamentos microbiológicos (obtidos imediatamente antes ou após início o antibiótico empírico, e se os agentes identificados estavam cobertos pelo antibiótico escolhido);
- Tipo de intervenções cirúrgicas realizadas no membro inferior (Revascularização; Amputação, definida como *major* se acima do nível do tornozelo e *minor* se a um nível inferior).

Os dados obtidos foram registados e tratados em Microsoft Excel 2007® e SPSS® 16.0. e foram determinados resultados referentes a estatística descritiva e a estatística inferencial. Os testes estatísticos utilizados foram o qui-quadrado, ANOVA e T-student, conforme adequados com um nível de significância de 0,05.

Para responder ao principal objetivo procedeu-se à caracterização da população/dos episódios em estudo, à avaliação do seguimento do protocolo e à avaliação da cobertura antibiótica dos esquemas do protocolo.

## > RESULTADOS

Foram identificados 328 episódios de internamento, dos quais 73 (22%) cumpriam os critérios do estudo. Cinquenta e sete destes (78%) eram homens e a média de idades foi de 64±11,8 anos.



colo (100% vs. 59%, p<0,05). A taxa de amputação (*minor* e *major*) foi diferente entre os dois grupos (39,2% e 45,5%, p>0,05). Foi também avaliada a resposta analítica à antibioterapia empírica através da análise da variação da proteína C reativa (PCR) no início e no final. A variação PCR nos doentes que cumpriram o protocolo foi de 49,4mg/dL e nos doentes que não seguiram o protocolo 43,2mg/dL (p>0,05).

### > DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A cobertura antibiótica eficaz na IDP é essencial para uma evolução clínica favorável. Neste trabalho foi possível constatar que o uso de um protocolo de antibioterapia empírica baseado nas

A média de dias de internamento foi de 17,6±6,5, sendo 21% reinternamentos. Quanto ao tipo de DM, 49 doentes (67,1%) apresentavam DM tipo 2. A média de anos de evolução da DM foi de 18,6±12,3 anos com HbA1c média de 8,4±2,6%. Seis doentes (8%) encontravam-se em programa regular de hemodiálise.

Em 66% dos casos (48 doentes) as IPD ocorreram em pés neuroisquémicos com uma prevalência global de osteomielite de 62% (45 doentes).

O Quadro I revela todos os esquemas antibióticos usados na população em estudo.

O protocolo de antibioterapia empírica do serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo foi cumprido em 70% dos episódios. Também em 70% dos casos (51 doentes) foram obtidos isolamentos microbiológicos adequados (56% em tecidos, 28% em exsudados e 16% no pús de abcesso). Os agentes identificados encontram-se descritos no Quadro II.

Setenta por cento dos doentes com IPD foram sujeitos ao protocolo de antibioterapia empírica conforme previsto. Dos doentes com seguimento do protocolo e isolamento de agente, todos tiveram uma cobertura antibiótica eficaz. Foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre o uso do protocolo e a eficaz cobertura antibiótica *versus* a não utilização do proto-

directivas da IDSA e calibrado para a epidemiologia microbiana local apresenta uma cobertura patogénica adequada com uma possível influência nos resultados clínicos finais.

O início de um antibiótico empírico eficaz, para além de acelerar a melhoria clínica do doente e reduzir custos desnecessários, evita o surgimento de agentes microbianos multirresistentes, um grave problema mundial. A

**Quadro I** - Esquemas de antibioterapia empírica utilizados (%).

Esquemas antibióticos utilizados	
<b>Pertencentes ao protocolo</b>	
- Imipenem/cilastatina	15%
- Imipenem/cilastatina + vancomicina	44%
- Imipenem/cilastatina + linezolid	11%
- Ertapenem	1,4%
- Meropenem + vancomicina	1,4%
- Piperacilina/ tazobactam	12,3%
<b>Não pertencentes ao protocolo</b>	
- Imipenem/ cilastatina + daptomicina	1,4%
- Imipenem/ cilastatina + teicoplanina	2,6%
- Piperacilina/ tazobactam + vancomicina	6,9%
- Piperacilina/ tazobactam + daptomicina	2,6%
- Piperacilina/ tazobactam + teicoplanina	1,4%

**Quadro II** - Agentes etiológicos isolados nos episódios de Infecção de Pé Diabético (n).

Agentes etiológicos isolados	
<b>Gram positivos</b>	
- <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilino-sensível	14
- <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilino-resistente	6
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	5
- <i>Fingoldia magna</i>	1
- <i>Corynebacterium species</i>	3
- <i>Alcaligenes faecalis spp faecalis</i>	2
- <i>Aeromonas hydrophila/caviae</i>	1
<b>Gram negativos</b>	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
- <i>Proteus mirabilis</i>	9
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	2
- <i>Enterococcus faecium</i>	1
- <i>Enterococcus faecalis</i>	20
- <i>Escherichia coli</i>	4
- <i>Acinetobacter baumannii complex</i>	3
- <i>Serratia marcescens</i>	4
- <i>Morganella morgani</i>	5
- <i>Enterobacter cloacae complex</i>	1
- <i>Bacterioides fragilis</i>	1

falta de ensaios clínicos mais homogêneos na área da IDP compromete o seu tratamento, já por si uma entidade de grande complexidade e com necessidade de intervenções multidisciplinares.<sup>[11,12]</sup> De forma a organizar um pouco melhor a correcta prescrição de antibioterapia empírica na IPD, a IDSA publicou, em 2012, um conjunto de regras de orientação que permitem uma atuação mais estandardizada. Um estudo realizado em 2014 por Pence *et al* pretendeu demonstrar uma correlação entre a aplicação das orientações da IDSA e o resultado clínico de doentes com IPD em tratamento ambulatorio com antibióticos administrados por via parentérica. Este estudo retrospectivo infelizmente não atingiu o seu objetivo, possivelmente devido ao facto de se ter identificado um cumprimento insuficiente das normas da IDSA, em especial na seleção da antibioterapia empírica.<sup>[13]</sup> No nosso estudo, o protocolo de antibioterapia empírica foi cumprido em 70% dos episódios apresentando, quando utilizado corretamente, uma ótima cobertura antibiótica. Porém também nós não conseguimos demonstrar uma eficácia clínica superior, muito provavelmente devido ao carácter retrospectivo do estudo e à amostra subdimensionada para a cabal determinação deste efeito. Assim, podemos concluir que o protocolo de antibioterapia empírica para as IDP em utilização em

2013 é eficaz, mas como em qualquer área do conhecimento médico encontra-se sujeito à divulgação de novas evidências e novos fármacos no sentido de melhorar a sua relação custo-eficácia. <

## BIBLIOGRAFIA

- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(12): 132-173.
- Lipsky BA. Medical Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39: S104-14.
- Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16 (Suppl 1): S42±S46.
- Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 351-353.
- Miller AO, Henry M. Update in Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009; 20: 611-625.
- Moran GJ, Abrahamian FM, LoVecchio F, Talan DA. Acute Bacterial Skin Infections: Developments Since The 2005 Infectious Diseases Society Of America (IDSA) Guidelines. *The Journal of Emergency Medicine*. Vol. 44, No. 6, pp. e397-e412, 2013.
- Lipsky BA, Stoutenbu U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 55: 240-245.
- de Vries MG, Ekkelenkamp MB, Peters EJG. Are clindamycin and ciprofloxacin appropriate for the empirical treatment of diabetic foot infections? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. DOI 10.1007/s10096-013-1977-7, published online 25 September 2013.
- Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 1252-1257.
- Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections: prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial, *thelancet.com* Vol 366 November 12, 2005.
- Fraimow HS. Systemic Antimicrobial Therapy in Osteomyelitis, *Seminars in Plastic Surgery*, volume 23, number 2, 2009.
- Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético, Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, Sociedad Española de Medicina Interna y Sociedad Española de Quimioterapia. *Rev Esp Quimioterap*. Marzo 2007; 20 (1): 77-92.
- Pence LM, Mock CM, Kays MB, Damer KM, Muloma EW, Erdman 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: 1114-1120.