

## CARACTERÍSTICAS E FARMACOTERAPIA ATUAL DAS ÚLCERAS NO PÉ DIABÉTICO

Elane Cristina Silva Landim<sup>1</sup>

Cibério Landim Macêdo<sup>2</sup>

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira<sup>3</sup>

Anaís Bezerra de Gusmão<sup>4</sup>

### RESUMO

Diabetes é uma das enfermidades crônicas mais prevalentes no mundo. O controle inadequado dessa enfermidade pode desencadear úlceras nos pés dos pacientes, com várias alterações, incluindo infecção, denominada de pé diabético. Onde, a falta de tratamento adequado dessa enfermidade pode desencadear amputações de membros inferiores e óbitos. Esse trabalho tem o objetivo de investigar as principais características da enfermidade pé diabético, avaliando o processo fisiopatológico, a microbiologia e os esquemas antimicrobianos mais adequados atualmente, considerando o atual cenário de resistência bacteriana. Para tanto, foi utilizado os indexadores de artigos Scielo, PubMed e Sciencedirect. Entre 15-25% dos pacientes diabéticos evoluem com úlceras nos pés, onde mais da metade apresentam infecções nas úlceras, que podem ser causadas por poucos ou vários tipos de microrganismos, sobretudo os casos crônicos são normalmente polimicrobianos. Os principais microrganismos isolados das úlceras infectadas são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. e *Clostridium* spp. Com o passar dos anos, essas bactérias foram adquirindo diferentes processos de resistência, como a produção de beta-lactamaes, a expressão de bombas de efluxo, alterações de proteínas de ligação das penicilinas e formação de biofilmes, dificultando a terapia empírica dessas infecções. Atualmente, os principais antimicrobianos utilizados no tratamento dessas infecções são metronidazol, linezolida, vancomicina, teicoplanina, amicacina, meropenem e clindamicina. Onde a escolha da antibiótico mais adequado depende da gravidade do caso, da infecção ser aguda ou crônica e do perfil de resistência bacteriana local.

**Palavras-chave:** Diabetes, Pé diabético, Infecção bacteriana, Antibióticos.

### INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo representando atualmente um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. Nos anos

<sup>1</sup> Farmacêutica e doutora pelo Curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - PB, [lanafarma@gmail.com](mailto:lanafarma@gmail.com);

<sup>2</sup> Tutor e doutor pelo Curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - PB, [ciberiolandim@hotmail.com](mailto:ciberiolandim@hotmail.com);

<sup>3</sup> Farmacêutico Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), [brunnoramalho@hotmail.com](mailto:brunnoramalho@hotmail.com);

<sup>4</sup> Farmacêutica Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), [anaisgusmao@gmail.com](mailto:anaisgusmao@gmail.com);

2000, havia 151 milhões de pessoas com DM em todo o mundo. Em 2015, o número total de pessoas com diabetes no mundo já chegou a 415 milhões, o que corresponde a uma prevalência de 8,8%. Além das taxas crescentes de mortalidade, o DM preocupa devido ao custo econômico associado à doença (BORGES; LACERDA, 2018).

Em 2015, o Brasil era o 4º país do mundo em números de pacientes com diagnóstico de diabetes, com 14,3 milhões de pacientes diagnosticados com essa enfermidade. E, a estimativa é de que em 2040 esse número aumente para 23,3 milhões de pacientes no Brasil (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

O pé diabético está entre as complicações mais frequentes do diabetes mellitus (DM) e suas consequências variam desde feridas crônicas e infecções até amputações de membros inferiores. O exame periódico dos pés propicia a identificação precoce e o tratamento oportuno das alterações encontradas, possibilitando assim a prevenção de um número expressivo de complicações do Pé Diabético (BRASIL, 2016).

Pé diabético se refere a uma infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Pessoas com DM apresentam uma incidência anual de úlceras nos pés de 2% e um risco de 25% em desenvolvê-las ao longo da vida. Aproximadamente 20% das internações de indivíduos com DM são decorrentes de lesões nos membros inferiores. Complicações do Pé Diabético são responsáveis por 40% a 70% do total de amputações não traumáticas de membros inferiores na população geral. E, 85% das amputações de membros inferiores em pessoas com DM são precedidas de ulcerações, sendo os seus principais fatores de risco a neuropatia periférica, as deformidades no pé e os traumatismos (BRASIL, 2016).

No Brasil, são estimadas, em um modelo hipotético para uma população de 7,12 milhões de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 484.500 úlceras, 169.600 admissões hospitalares e 80.900 amputações, das quais 21.700 teriam como desfecho a morte (REZENDE et al, 2010).

As infecções no pé diabético podem ser causadas por poucos ou muitos tipos de bactérias, aquelas do tipo polimicrobianas são mais comuns nos casos crônicos, onde normalmente são causadas por bactérias Gram positivas e Gram negativas aeróbias e anaeróbias, além da possibilidade de participação de fungos. Em decorrência disso, os esquemas terapêuticos antimicrobianos mais adequados devem apresentar ação contra esses vários patógenos, sobretudo as bactérias (RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019).

A realização desse trabalho é justificada em decorrência do aumento crescente no quantitativo de indivíduos com diagnóstico de diabetes e de pé diabético. Onde, essa enfermidade representa uma importante causa de amputações de membros inferiores e óbito no mundo inteiro. Assim, é fundamental o aumento do conhecimento sobre os principais aspectos relacionados ao pé diabético.

Esse trabalho tem como objetivos investigar as principais características da enfermidade úlceras do pé diabético, avaliando sobretudo o processo fisiopatológico, a microbiologia e os esquemas antimicrobianos mais adequados atualmente, considerando o atual cenário de resistência bacteriana.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante os meses de agosto e setembro de 2020, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Scielo, Pubmed e Sciencedirect, utilizando os descritores: diabetes, pé diabético e *diabetes and foot ulcers*. Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção das publicações foram: artigos na categoria original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas publicados em português, inglês ou espanhol. As publicações consideradas para o desenvolvimento desse trabalho estão entre os anos de 1997 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado. Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, os trabalhos publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português, inglês e do espanhol. A partir da leitura das publicações, foram excluídas as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O aumento no quantitativo de pacientes com diabetes no mundo, onde muitas vezes são diagnosticados tardiamente, contribuiu para aumentar os casos de úlceras infectadas no pé diabético. E, falhas que levam a um diagnóstico tardio dessas infecções e tratamento

inadequado contribuem para aumentar o número de amputações e em alguns grupos de pacientes, aumento de óbito.

Assim, é necessário corrigir as possíveis falhas de diagnóstico e ter conhecimento adequado sobre os principais microrganismos isolados das úlceras, incluindo o atual perfil de resistência bacteriana em cada localidade. Dessa forma, é possível avaliar melhor o esquema terapêutico mais adequado para cada paciente. E, com isso evitar o agravamento das infecções, minimizando os riscos de amputações dos membros inferiores e óbitos.

É muito importante a identificação dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras e amputações, que compreendem as duas principais complicações do pé diabético. Assim, a equipe de saúde precisa avaliar constantemente os pacientes com pé diabético, ficando sempre atentos aos seguintes fatores de risco: história de ulceração ou amputação prévia, neuropatia periférica, deformidade dos pés, doença vascular periférica, baixa acuidade visual, nefropatia diabética (especialmente nos pacientes em diálise), controle glicêmico insatisfatório e tabagismo (BRASIL, 2016).

### **Úlceras do pé diabético**

Úlceras do pé diabético são definidas como lesões nos pés (úlceras) que podem afetar a pele, tecidos moles e ossos em membros inferiores, causando uma infecção agravante em pacientes diabéticos que pode levar a consequências muito graves em alguns casos, como amputações de membros inferiores e óbito. Essas úlceras são causadas por etiologias multifatoriais como parte das complicações microvasculares do diabetes mellitus que podem levar a amputações, na maioria dos casos pela falta de manejo oportuno e correto dos pés diabéticos (RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019).

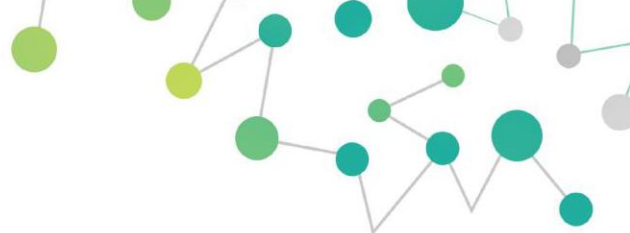
Diabetes mellitus tem sido comumente associado a uma série de mudanças micro e macro-vasculares que se manifesta como uma ampla gama de complicações. Úlceras nos pés diabético são um componente devastador do diabetes, com uma estimativa de 15% dos pacientes diabéticos que desenvolveram úlceras nos pés durante o curso de sua doença. Os fatores de risco comumente identificados predispondo ao desenvolvimento de úlceras nos pés incluem controle glicêmico deficiente, neuropatia periférica, doença vascular periférica e imunossupressão (LIM; NG; THOMAS, 2017). O percentual de pacientes com diagnóstico de diabetes que desenvolvem úlceras pode chegar à 25% em alguns grupos de pacientes, sobretudo em idosos, onde mais da metade dessas úlceras se tornam infectadas. Sendo, portanto,

imprescindível identificar as úlceras infectadas e tratar esses pacientes adequadamente (RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019).

Neuropatia periférica diabética e doença vascular periférica são os fatores etiológicos mais importantes para o desenvolvimento de úlceras nos pés, mas há uma interação complexa entre essas anormalidades e uma série de outros fatores contribuintes, como pressão alterada do pé, mobilidade articular limitada, controle glicêmico inadequado, origem étnica e parâmetros cardiovasculares. A identificação de pacientes com alto risco de ulceração e a educação desses pacientes pode alcançar uma grande redução nas taxas de amputação e ulceração (BOULTON, 2017).

A base bioquímica da ulceração é o resultado de uma combinação de componentes que juntos levam a degradação do tecido. Estados hiperglicêmicos persistentes resultam na complexa formação de produtos finais de glicação e citocinas, que por sua vez induzem um estresse oxidativo nas células nervosas, resultando em neuropatia motora, autonômica e sensorial (SINGH, 2014). Além disso, a insensibilidade da pele decorrente de alterações autonômicas que prejudicam a função das glândulas sudoríparas resulta na formação de mais calos. Neurônios sensorio-motores danificados inexplicavelmente levam a sensação reduzida ou alterada que afeta ainda mais a mecânica de sustentação de peso e marcha (LIM; NG; THOMAS, 2017). De modo que a junção de todos esses fatores contribuem para o desenvolvimento das úlceras.

Em pessoas saudáveis, o fechamento da ferida consiste em vários processos que ocorrem sequencialmente: a hemostasia rápida que envolve agregação de plaquetas para formar o tampão de plaquetas; uma fase de inflamação onde neutrófilos, macrófagos e os mastócitos liberam citocinas pró-inflamatórias; contração da ferida quando a inflamação diminui, ocorre a angiogênese, os queratinócitos e fibroblastos migram e a matriz extracelular se forma; e, finalmente, a fase de remodelação, onde o tecido de granulação se converte em tecido cicatricial maduro. Porém, no paciente diabético o processo de cicatrização de feridas é complexo e ineficiente. Os processos de fechamento da ferida são afetados, começando com uma diminuição no processo de fibrinólise e um desequilíbrio de citocinas produzidas, o que causa uma alteração no fechamento da ferida. Há também uma diminuição da angiogênese devido à hiperglicemia e a migração de células como queratinócitos e fibroblastos que se encontram diminuídas, causando re-epitelização deficiente; da mesma forma, a má produção da matriz extracelular (MEC) pelos fibroblastos contribui para o problema de fechamento deficiente da ferida (PEREZ-FAVILA, 2019). Tudo isso em conjunto contribui para tornar o processo de cicatrização das feridas nesses pacientes deficiente.



## A infecção das úlceras do pé diabético

A infecção da úlcera do pé diabético é definida como a invasão e colonização por microrganismos patogênicos em uma ferida no pé, que causa dano ao tecido local favorecido por defesas desarranjadas do hospedeiro mediadas por hiperglicemia. As infecções começam como problemas menores e posteriormente progridem para envolver tecidos profundos, articulações ou ossos, especialmente se não for gerenciado e tratado adequadamente. Explorar a etiologia microbiana é um aspecto importante do manejo da infecção das úlceras do pé diabético. Pé ferido em diabéticos não têm muitas das barreiras protetoras e mecanismos associados com a pele intacta, fornecendo assim um ambiente propício para microrganismos invasivos e oportunistas (PITOCCO *et al.*, 2019).

A avaliação da presença de infecções nas úlceras dos pacientes com pé diabético deve ser feita constantemente, uma vez que o diabetes predispõe a infecções no pé, em função da maior frequência de úlcera nos membros inferiores, bem como da diminuição da resposta neutrofílica e da insuficiência vascular. A maioria das infecções no pé diabético ocorre em áreas de ulceração; porém, é possível ocorrer celulite ou mesmo fasciíte necrotizante na ausência de úlcera. Deve-se suspeitar de infecção na presença de exsudato purulento ou sinais de inflamação (rubor, dor, calor ou endurecimento/edema). Outras características sugestivas de infecção são odor fétido, presença de necrose e não cicatrização das lesões apesar do tratamento adequado. Deve-se atentar para o fato de que a neuropatia pode fazer com que os sintomas dolorosos estejam ausentes, assim como a vasculopatia pode fazer com que não haja eritema (BRASIL, 2016). A classificação das infecções no pé diabético é fundamental para escolha da conduta mais adequada para cada paciente (tabela 1).

**Tabela 1** – Classificação da gravidade das infecções no pé diabético e manifestações

<b>Grau de infecção</b>	<b>Manifestações</b>
Sem infecção	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sem sinais de inflamação</li><li>- Úlcera sem exsudato purulento.</li></ul>
Infecção leve	<ul style="list-style-type: none"><li>- Presença de exsudato purulento e/ou dois ou mais sinais de inflamação.</li><li>- Quando há celulite ou eritema, eles não ultrapassam 2 cm do bordo da úlcera.</li><li>- A infecção é limitada à pele ou aos tecidos subcutâneos superficiais.</li><li>- Não há outras complicações locais ou acometimento sistêmico.</li></ul>

---

Infecção moderada	- Presença de exsudato purulento e/ou duas ou mais manifestações de inflamação em paciente sem complicações sistêmicas e metabolicamente estáveis. Além disso, deve apresentar pelo menos uma das seguintes manifestações (celulite ultrapassando 2 cm do bordo da úlcera, presença de linfangite, acometimento abaixo da fáscia superficial, abscesso de tecidos profundos, gangrena e envolvimento de músculo, tendão, articulação ou osso).
Infecção grave	Exsudato purulento e/ou sinais de inflamação em paciente com toxicidade sistêmica ou instabilidade metabólica (febre, calafrios, taquicardia, hipotensão, confusão mental, vômitos, leucocitose, hiperglicemia grave, azotemia).

---

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2016

Essas infecções nas úlceras do pé diabético são frequentes e geram graves complicações. Estima-se que 50% das úlceras estão infectadas na apresentação e 80% das amputações não traumáticas de membros inferiores são uma consequência da infecção. Pacientes com essas infecções são geralmente hospitalizados várias vezes sendo constantemente expostos a vários esquemas de antibióticos. Infecções de feridas são um fator no atraso no processo de cicatrização e, se forem inadequadamente tratados, podem levar a comprometimentos sistêmicos (RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019).

Atualmente uma série de recomendações devem ser analisadas no paciente com pé diabético. Com relação ao processo infeccioso nesses pacientes, atualmente as principais recomendações são: A infecção do pé diabético é um quadro clínico, cujo diagnóstico é baseado em sinais locais (eritema, inchaço, calor, dor). Sintomas inflamatórios sistêmicos podem estar presentes nas infecções graves. Se o exame clínico for ambíguo ou não puder ser explicado, é importante considerar o uso de biomarcadores dos processos inflamatórios, como proteína C reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, procalcitonina, entre outros, para auxiliar no diagnóstico de infecção nesses pacientes. Culturas de tecidos e/ou ossos devem ser coletados de úlceras infectadas para identificar bactérias patogênicas e orientar regimes de antibióticos (WANG *et al.*, 2020).

Um diagnóstico de osteomielite deve ser considerado, salvo prova em contrário, quando houver sinais de feridas profundas no trato sinusal que vão até o osso, ossos expostos ou úlceras crônicas que não cicatrizam apesar do padrão de cuidados adequado. Outras investigações, como testes de laboratório, diagnóstico por imagem (radiografia simples, ressonância magnética, cintilografia e cultura óssea ou a biópsia, podem ajudar na confirmação de

osteomielite, para melhor orientar regimes de antibióticos adequados e baseados no atual perfil de resistência bacteriana (WANG et al., 2020).

Na presença de infecção, deve-se considerar a necessidade de obter cultura para orientar o início ou a troca do antibiótico quando não há resposta satisfatória. Isso é mais relevante quando há fatores de risco para resistência bacteriana ou no caso de infecções moderadas a graves. Cultura de secreção coletada por *swab* superficial não é adequada, pois mesmo lesões não infectadas frequentemente se encontram colonizadas. Antes de coletar a amostra para cultura, deve-se limpar a lesão com gaze estéril e soro fisiológico. Os métodos adequados para coleta são: raspagem da base da úlcera com um bisturi ou uma cureta ou biópsia da lesão ou do osso. A aspiração de pus ou fluido do tecido por meio de agulha fina, utilizando técnica asséptica, é uma alternativa adequada. Os exames a serem solicitados são principalmente Gram e culturas aeróbia e anaeróbia. (LIPSKY et al., 2012).

### **Microbiologia das úlceras do pé diabético**

O estudo relacionado a microbiologia das úlceras do pé diabético desenvolvido por Smith *et al* (2016), concluiu que a complexidade da população bacteriana presente em úlceras de pé diabético é muito maior do que seria esperado apenas com os estudos feitos com base em culturas de microrganismos. Não há diferença significativa nas populações bacterianas em úlceras novas e recorrentes, sugerindo o desenvolvimento de um microbioma único dentro de cada úlcera de pé diabético. Assim, a maior compreensão do microbioma da úlcera do pé diabético ajudará a orientar novas estratégias para efetivamente controlar o crescimento de biofilmes polimicrobianos e melhorar os índices de cura, beneficiando diretamente os pacientes que sofrem dessas feridas debilitantes.

Essas infecções, sobretudo aquelas com longos períodos de tratamento inadequado, pacientes que fizeram uso recente de antibióticos, os casos de úlceras crônicas e os quadros mais graves, compreendem normalmente infecções do tipo polimicrobianas (PITOCCO *et al.*, 2019).

Uma grande diversidade de microrganismos patogênicos e não patogênicos vive na pele dos humanos. Geralmente, três a cinco espécies de diferentes microrganismos são encontrados nas úlceras do pé diabético infectadas, incluindo os seguintes: aeróbios Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp.); anaeróbios Gram-positivos (*Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.); aeróbios Gram negativos (*Pseudomonas*



*aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.); anaeróbios Gram negativos (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp.); e fungos (*Candida* spp.) (PEREZ-FAVILA, 2019; RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019).

No estudo clínico-microbiológico de 80 pacientes com pé diabético realizado por Gadepalli (2006), 82,5% das infecções apresentavam uma flora polimicrobiana com uma média de 2,3 espécies por paciente e uma razão aeróbia para anaeróbia de 5,5. Os patógenos mais comumente isolados nesse estudo foram *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp e *Escherichia coli*. Entre as espécies de anaeróbios, *Peptostreptococcus* spp, *Veillonella* e espécies de *Bacteroides* foram as mais predominantes.

A etiologia das infecções das úlceras do pé diabético foram polimicrobianas em 65% dos casos analisados, onde os microrganismos majoritariamente isolados foram *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* entre os aeróbios e *Peptostreptococcus* spp. entre os anaeróbios. (ZUBAIR *et al.*, 2011).

No estudo realizado por Pitocco *et al* (2019), os cocos Gram-positivos foram os patógenos mais comumente isolados, sendo verificado que a porcentagem de MRSA foi extremamente alta, representando 59,4% desses microrganismos. As seis espécies microbianas mais comuns (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*) constituíram quase 70% das infecções do pé diabético.

O recente estudo realizado por Machado *et al* (2020) em Portugal sobre a microbiologia das úlceras de pé diabético classificadas como moderadas e graves, onde foram comparados os anos de 2010/2011 e 2016/2017, identificou uma mudança no perfil de microrganismos entre os anos analisados. Nesse estudo foi verificado que a bactéria mais comumente isolada, tanto em 2010/2011 como em 2016/2017, foi o *S. aureus*, seguida de bactérias da família Enterobacteriaceae e *Pseudomonas aeruginosa*. Os fungos foram isolados em um pequeno percentual, tanto em 2010/2011 (0,6%) e 2016/2017 (1,1%) (Tabela 2). Sendo verificado uma alteração no perfil desses microrganismos entre os anos analisados. Em 2010/2011 as bactérias Gram positivas isoladas correspondiam a 68,2%, as bactérias Gram negativas foram isoladas em 31,3% das amostras e os fungos em apenas 0,6%. As análises realizadas em 2016/2017 mostraram uma alteração de perfil de microrganismos, onde 50,3% das bactérias isoladas eram do tipo Gram positivas, 48,6% eram bactérias Gram negativas e 1,1% dos microrganismos isolados foram fungos.

**Tabela 2** – Patógenos isolados em úlceras de pé diabético 2010/2011 e 2016/2017 n = 359, valores (%)

<b>Patógenos isolados</b>	<b>2010/2011 (n %)</b>	<b>2016/2017 (n %)</b>
<b>Bactérias Gram positivas</b>	<b>68,2</b>	<b>50,3</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	26,7	19,7
- <i>Staphylococcus aureus</i> sensíveis a metilina (MSSA)	14,2	11,5
- <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a metilina (MRSA)	12,5	8,2
Outros <i>Staphylococcus</i>	9,1	4,4
<i>Streptococcus</i> spp	11,9	9,8
<i>Enterococcus</i> spp	14,8	14,2
Outras bactérias Gram positivas	5,7	2,2
<b>Bactérias Gram negativas</b>	<b>31,3</b>	<b>48,6</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	15,9	30,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,1	13,7
- Sensíveis as fluorquinolonas	6,3	6,6
- Resistentes as fluorquinolonas	2,8	7,1
<i>Acinetobacter</i> spp	1,1	1,6
Outras bactérias Gram negativas	5,1	2,7
<b>Fungos</b>	<b>0,6</b>	<b>1,1</b>
<b>Total</b>	<b>49,0</b>	<b>51,0%</b>

Fonte: Adaptado de Machado *et al.*, 2020.

Atualmente verifica-se um aumento da resistência bacteriana no mundo inteiro, tanto nas infecções adquiridas na comunidade como naquelas hospitalares. Dessa forma, o conhecimento sobre o atual perfil de resistência bacteriana, compreende um fator fundamental para escolha da antibioticoterapia mais adequada a ser utilizada no tratamento das infecções do pé diabético.

No estudo de resistência bacteriana realizado por Pitocco *et al* (2019), foi verificado que para o *S. aureus* a taxa de resistência à oxacilina foi de 59,4% (MRSA), 65,9% para amoxicilina-clavulonato, 64,1% para ciprofloxacino, 0,6% para teicoplanina e 0,4% para vancomicina; não sendo identificado cepas de *S. aureus* resistentes a linezolida. Para *P. aeruginosa*, não foi identificado nenhum antibiótico com sensibilidade de 100%; e as taxas de resistência foram de 58,5% para ciprofloxacino, 44,5% para gentamicina, 34,1% para ceftazidima, 39,1% para imipenem, 28,2% para meropenem e 18,3% para amicacina. Para *P. mirabilis*, nenhuma resistência ao meropenem foi observada, tendo taxas de resistência de 79,7% para ampicilina, 60,9% para ciprofloxacino, 45,2% para cefotaxima, 42,6% para amoxicilina-clavulanato, 37,5% para ceftazidima e 14,1% para amicacina. Para *E. faecalis*, nenhuma resistência a linezolida foi observada, com taxas de resistência de 4,3% à

vancomicina, 4,2% à teicoplanina e 3% para ampicilina. Para *E. coli*, foram identificadas cepas sem resistência para imipenem e meropenem, mas as taxas de resistência foram de 80% para ampicilina, 69,4% para ciprofloxacina, 25% para amoxicilina-clavulonato, 37,6% para cefotaxima, 35,3% para gentamicina, 31,8% para ceftazidima e 1,2% para amicacina. Para *B. fragilis*, observou-se resistência de 21,4% à piperacilina-tazobactam, mas sem resistência a amoxicilina-clavulonato, imipenem ou meropenem.

### **Terapia não farmacológica das úlceras do pé diabético**

A abordagem e o tratamento do Pé Diabético, como nas demais condições crônicas de saúde, devem ser centrados no indivíduo, partindo de uma perspectiva ampliada que englobe o contexto em que vive o paciente (social, econômico, cultural, temporal, familiar), passando pelas dificuldades enfrentadas no dia a dia (atividades de vida diária, trabalho, lazer) e, finalmente, alcançando os aspectos inerentes à patologia e aos seus desdobramentos. O plano terapêutico deve ser, sempre que possível, compartilhado, incentivando a responsabilização do indivíduo com seu autocuidado e promovendo sua autonomia, bem como considerando o suporte social necessário e disponível (BRASIL, 2014).

Assim o acompanhamento desses pacientes deve ser feito de forma periódica e dependendo do caso, envolvendo uma equipe multiprofissional, composta por médicos em diferentes especialidades, enfermeiros, nutricionista, educador físico e fisioterapeuta. Além, da contribuição dos familiares.

As alterações cutâneas mais comuns devem ser periodicamente avaliadas, como a xerodermia (pele seca), calosidades (são mais comuns em áreas de alta pressão na região plantar, decorrentes de deformidades nos pés), alterações ungueais (o corte inadequado das unhas pode propiciar a ocorrência da unha encravada, com conseqüente trauma local e risco de infecção). Também é importante ficar atento a possíveis deformidades nos pés (aumento das proeminências dos metatarsos, dedos em garra, dedos em martelo, joanetes e perda do arco plantar) (BRASIL, 2016).

### **Terapia farmacológica das úlceras do pé diabético**

O tratamento desses pacientes envolve um conjunto de medicamentos utilizados para prevenir e/ou tratar as principais complicações dessa enfermidade, como a dor neuropática e o processo infeccioso. Com o tratamento adequado é possível diminuir dor, controlar o processo

infecioso e evitar os problemas mais graves como, amputação de membros e o óbito do paciente em alguns casos.

### **Farmacoterapia da dor neuropática**

Com relação ao manejo da dor neuropática nos membros inferiores, geralmente se inicia com analgésicos não opioides, preferencialmente o paracetamol ou anti-inflamatórios (como, ibuprofeno, naproxeno ou diclofenaco). Havendo falha terapêutica e/ou dor intensa, pode-se usar antidepressivos tricíclicos (como, amitriptilina ou nortriptilina) ou ainda anticonvulsivantes (como, carbamazepina ou valproato de sódio). O ajuste da dose destes medicamentos, é uma alternativa, em pacientes com função renal normal ou inadequada e sem risco cardiovascular muito elevado. Assim, é importante reforçar a analgesia com antiinflamatórios, porém, evitando uso prolongado, pelos efeitos colaterais que podem ocorrer (BRASIL, 2010).

É importante ficar atento para os efeitos indesejáveis dos antidepressivos tricíclicos, dos quais se destacam: sedação, ganho de peso, constipação intestinal, retenção urinária, visão embaçada, boca seca. Estes medicamentos devem ser evitados em pacientes com distúrbios da condução atrioventricular e usados com cautela em pacientes com neuropatia autonômica. Há evidências limitadas, porém, boa experiência de uso, com carbamazepina e ácido valproico. A carbamazepina tem como desvantagem o elevado potencial para interações medicamentosas, enquanto a desvantagem do ácido valproico é a elevada teratogenicidade, além de outros efeitos indesejáveis associados ao uso desse medicamentos, sobretudo efeito hepatotóxico (BRASIL, 2016).

### **Farmacoterapia da infecção**

O tratamento inicial dessas infecções é empírico, utilizando como critérios importantes de escolha dos antimicrobianos, a natureza da infecção (poucos microrganismos ou polimicrobiana), o perfil de resistência dos microrganismos da região e a gravidade do quadro. O tratamento em definitivo será realizado após a identificação dos microrganismos isolados e do resultado do antibiograma, podendo ser realizado na casa do paciente ou em ambiente hospitalar, a depender da gravidade de cada caso.

As infecções causadas por fungos são mais raras e o tratamento dessas infecções requer o uso de medicamentos denominados de antimicóticos. Esses tratamentos podem ser realizados

por meio da via tópica ou sistêmica, a depender a gravidade do quadro. Quando se trata de micose dos pés, os principais medicamentos utilizados são miconazol ou cetoconazol, ambos na forma de creme ou a terapia sistêmica pela via oral com fluconazol cápsulas. Os quadros de onicomicoses, são normalmente tratados com a administração oral de itraconazol na forma de cápsulas. Casos mais graves exigem internação do paciente e uso de medicamentos endovenosos (BRASIL, 2016).

Com relação ao tratamento das infecções bacterianas, uma série de pontos devem ser avaliados, como a gravidade da infecção (leve, moderada ou grave), o perfil de resistência bacteriana, a necessidade da identificação do microrganismo e antibiograma e do acesso do paciente aos antimicrobianos (BRASIL, 2016).

Para os casos de infecções leves, é possível a utilização de antibióticos orais com cobertura contra organismos Gram positivos, como as cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina ou cefadroxila). O uso de amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-sulbactam, também representam opções alternativas, oferecendo uma cobertura antimicrobiana mais ampla. Quando há suspeita de infecção por *S. aureus* resistente a meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA), clindamicina é uma opção alternativa a ser empregada (BRASIL, 2016).

Para as infecções moderadas, dependendo do quadro pode-se optar por antimicrobianos de uso oral, como fluorquinolonas (ciprofloxacina ou levofloxacina) + clindamicina. Quando o caso requer internação hospitalar, ceftriaxona associada a clindamicina é uma opção que pode ser adequada (BRASIL, 2016).

Com relação aos casos graves, o paciente deve ser internado em hospitais e o tratamento é feito com terapia endovenosa, onde as principais opções terapêuticas são piperacilina-tazobactam, meropenem, cefepima, vancomicina, teicoplanina, linezolida, amicacina, gentamicina (BRASIL, 2016).

É importante destacar o atual estudo realizado por Pitocco et al (2019) com relação a resistência bacteriana, que auxilia na escolha mais adequada para tratar essas infecções. Dos vinte antibióticos analisados nesse estudo, apenas o metronidazol e a linezolida, foram eficazes em combater 100% das bactérias testadas, não sendo identificado nenhuma cepa resistente. Esses antibióticos são utilizados normalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias (metronidazol) e Gram positivas (linezolida). Teicoplanina e vancomicina, frequentemente utilizadas no tratamento de infecções causadas por Estafilococos, Streptococos e Enterococos, também se mostraram boas opções terapêuticas, com baixas taxas de resistência, de apenas 1,5% e 1,7%, respectivamente. A amicacina representou a opção mais

adequada para tratar as infecções causadas por bactérias Gram negativas, incluindo *E. coli* e *P. aeruginosa*, com taxa de resistência de 18,8%. As taxas de resistência bacteriana para o meropenem, colistina e piperacilina-tazobactam foram de 22,0; 22,7 e 28,3, respectivamente. As maiores taxas de resistência, acima de 50%, foram identificadas com as seguintes drogas: eritromicina, aztreonam, cefotaxima, oxacilina, ciprofloxacino, penicilina G, amoxicilina-clavulonato e ampicilina.

Dessa forma, é possível verificar o crescimento das taxas de resistência bacteriana aos diferentes antibióticos. Verifica-se um aumento da resistência bacteriana aos antibióticos do grupo dos beta-lactâmicos, sobretudo penicilinas e cefalosporinas, cujo principal mecanismo de resistência é por produção de beta-lactamases. Também foi observado elevadas taxas de resistência das bactérias às fluoroquinolonas.

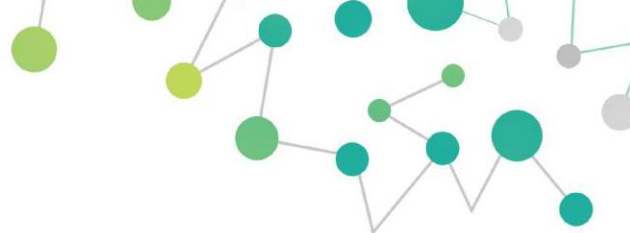
## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente se verifica um aumento pronunciado no número de casos de pacientes com diabetes e infecções de úlceras do pé diabético, causando como consequência elevadas taxas de amputações de membros inferiores e óbito. Nesse sentido, o conhecimento sobre o processo fisiopatológico dessa enfermidade é fundamental para melhor compreendê-la e planejar a melhor estratégia de tratamento para cada paciente. Vários medicamentos estão disponíveis para serem utilizados no controle da dor neuropática e para o tratamento das infecções. A escolha da antibioticoterapia mais adequada é baseada no conhecimento atualizado sobre os principais agentes causadores dessas infecções e o perfil de resistência bacteriana. Apesar do conhecimento sobre essa enfermidade ter aumentado muito nos últimos anos, novos estudos são necessários para ampliar o conhecimento sobre essa enfermidade e auxiliar na descoberta de novas estratégias terapêuticas mais eficientes e adequadas.

## REFERÊNCIAS

BORGES, D. B.; LACERDA, J. T. Ações voltadas ao controle do Diabetes Mellitus na Atenção Básica: proposta de modelo avaliativo. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 116, p. 162-178, 2018.

BOULTON, A. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. **Diabet Med**, v. 13, p. S12-S16, 1997.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010. 2. ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica** (Caderno de Atenção Básica, n. 35). Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**. Brasília, 2016.

GADEPALLI, R, et al. A clinico microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. **Diabetes Care**, v. 29, p. 1727-1732, 2006.

LIM, J. Z. M.; NG, N. S. L.; THOMAS, C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. **Journal of the Royal Society of Medicine**, UK, v. 110, n. 3, p. 104–109, 2017.

LIPSKY, B. A. et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 12, p. 132-173, 2012.

PEREZ-FAVILA, A. et al. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. **Medicina**, v. 55, p. 1-21, n. 714, 2019.

PITOCCO, D. et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23(2 Suppl.), p. 26-37, 2019.

RAMIREZ-ACUÑA *et al.* Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. **Antibiotics**, v. 8, n. 193, p. 1-32, 2019.

REZENDE, K. F. et al. Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country: a simulation of the current situation in Brazil. *Diabet Med.* v. 27, n. 1, p. 109-112, 2010.

SINGH, V. P. et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. **Korean J Physiol Pharmacol**, Índia, v. 18, p. 1–14, 2014.

SMITH, K. et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers: characterising the microbiome of ulcers. **BMC Microbiology**, v. 16, n. 54, p. 1-12, 2016.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. Editora Clannad, São Paulo, p. 1-46, 2017.

WANG, A, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition). **Burns & Trauma**, v. 8, p. 1-52, 2020.

ZUBAIR, M; ABIDA, M; JAMAL, A. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a North Indian tertiary hospital. **Foot**, v. 22, p. 24-30, 2011.