



## Principais fatores de risco para mortalidade de longo prazo em pacientes com úlceras de pé diabético

Major risk factors for long-term mortality in patients with diabetic foot ulcers

Principales factores de riesgo de mortalidad a largo plazo en pacientes con úlceras de pie diabético

Geny Vitória Albuquerque Gomes<sup>1</sup>, Daniela Regina Pereira da Silva<sup>2</sup>, Catarine Mota e Lima<sup>3</sup>, Julyana Falcão Madeira<sup>3</sup>, Beatrice Montovani Marcionilo Carvalho<sup>4</sup>, Amanda Martins Vanderley<sup>5</sup>, José William Araújo do Nascimento<sup>6</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar os principais fatores de risco para mortalidade de longo prazo em pacientes com úlceras de pé diabético. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados SciELO, PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “diabetic foot”, “diabetic feet”, “diabetic foot ulcer”, “diabetic foot complication”, “mortality” e “death”. Foram incluídos estudos publicados entre 2018 a 2022 e que relataram a mortalidade em longo prazo de pacientes com úlceras de pé diabético. **Resultados:** 11 artigos compuseram a amostra final deste estudo, com maior frequência de estudos retrospectivos (n: 05). Identificou-se que os principais fatores de risco associados à mortalidade a longo prazo de pacientes com úlceras de pé diabético foram: idade avançada, baixo status socioeconômico, tabagismo, duração do diabetes, doença renal crônica, doença arterial periférica, maior grau de gravidade da úlcera e presença de amputação anterior. **Considerações finais:** Conclui-se que diversas condições podem elevar a probabilidade de ocorrência de óbito à longo prazo em pacientes com úlceras de pé diabético, como características clínicas gerais e da úlcera e sociodemográficas. Desta forma, o rastreamento e a gestão desses fatores de risco devem continuar a serem aspectos importantes das políticas de promoção da saúde.

**Palavras-chave:** Extremidade Inferior, Mortalidade, Pé Diabético, Revisão.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the main risk factors for long-term mortality in patients with diabetic foot ulcers. **Methods:** This is an integrative review, carried out in the SciELO, PubMed, Scopus and Web of Science databases, using the following descriptors: “diabetic foot”, “diabetic feet”, “diabetic foot ulcer”, “diabetic foot complication”, “mortality” and “death”. Studies published between 2018 and 2022 that reported the long-term mortality of patients with diabetic foot ulcers were included. **Results:** 11 articles made up the final sample of this study, with a higher frequency of retrospective studies (n: 05). It was identified that the main risk factors associated with long-term mortality of patients with diabetic foot ulcers were: advanced age, low socioeconomic status, smoking, duration of diabetes, chronic kidney disease, peripheral artery disease, higher degree of severity of ulcer and presence of previous amputation. **Final considerations:** It is concluded that several conditions can increase the probability of death in the long term in patients with diabetic foot ulcers,

<sup>1</sup> Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa - PE.

<sup>2</sup> Centro Universitário São Miguel (Unisãomiguel), Recife - PE.

<sup>3</sup> Albert Einstein Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, São Paulo - SP.

<sup>4</sup> Centro Universitário Facol (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão - PE.

<sup>5</sup> Universidade Estadual de Goiás (UEG), Itumbiara - GO.

<sup>6</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

such as general clinical and ulcer characteristics and sociodemographic characteristics. In this way, the screening and management of these risk factors must continue to be important aspects of health promotion policies.

**Keywords:** Lower Extremity, Mortality, Diabetic Foot, Review.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los principales factores de riesgo de mortalidad a largo plazo en pacientes con úlceras del pie diabético. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa, realizada en las bases de datos SciELO, PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “diabetic foot”, “diabetic feet”, “diabetic foot ulcer”, “diabetic foot complication”, “mortality” y “death”. Se incluyeron estudios publicados entre 2018 y 2022 que reportaron la mortalidad a largo plazo de pacientes con úlceras de pie diabético. **Resultados:** 11 artículos conformaron la muestra final de este estudio, con mayor frecuencia de estudios retrospectivos (n: 05). Se identificó que los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad a largo plazo de los pacientes con úlcera de pie diabético fueron: edad avanzada, nivel socioeconómico bajo, tabaquismo, duración de la diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica, mayor grado de severidad de la úlcera y presencia de amputación previa. **Consideraciones finales:** Se concluye que varias condiciones pueden aumentar la probabilidad de muerte a largo plazo en pacientes con úlceras de pie diabético, tales como las características clínicas generales y de la úlcera y las características sociodemográficas. De esta forma, el cribado y manejo de estos factores de riesgo deben seguir siendo aspectos importantes de las políticas de promoción de la salud.

**Palabras clave:** Extremidad Inferior, Mortalidad, Pie Diabético, Revisión.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível que se tornou um grave problema de saúde pública mundial com prevalência e importância crescentes. Dados epidemiológicos apontam que aproximadamente 537 milhões de adultos com idades entre 20 e 79 anos tinham DM em 2021, onde prevê-se que esse número aumente para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045 (OGURTSOVA K, et al., 2022). As úlceras de pé diabético (UPDs) são uma das complicações mais graves e dispendiosas do DM, afetando cerca de 40 a 60 milhões de pessoas; 12% a 25% dos pacientes com DM podem desenvolver UPDs, impondo um pesado fardo econômico à sociedade. Geralmente a UPD é o resultado de mau controle glicêmico, neuropatia subjacente, doença vascular periférica ou cuidados inadequados com os pés. É também uma das causas comuns de osteomielite do pé e amputação das extremidades inferiores. Essas úlceras geralmente estão nas áreas do pé que sofrem traumas repetitivos e sensações de pressão (CORREIA EF, et al., 2022; EDUARDO LS, et al., 2022).

O desenvolvimento de uma UPD geralmente ocorre em 3 estágios, onde o estágio inicial é o desenvolvimento de um calo resultante de neuropatia. A neuropatia motora causa deformidade física do pé enquanto a neuropatia sensorial causa perda sensorial que leva a trauma contínuo. O ressecamento da pele devido à neuropatia autonômica também é outro fator contribuinte. Finalmente, o trauma frequente do calo resulta em hemorragia subcutânea e, eventualmente, erode e se torna uma úlcera (ARMSTRONG DG, et al., 2017).

Pacientes com DM também desenvolvem aterosclerose grave dos pequenos vasos sanguíneos nas pernas e pés, levando ao comprometimento vascular, que é outra causa de infecções do pé diabético. Como o sangue não consegue chegar à ferida, a cicatrização é retardada, levando eventualmente à necrose e gangrena (ARMSTRONG DG, et al., 2017). Destaca-se que as UPDs estão associadas a morbidade e mortalidade significativas e pode levar ao aumento da hospitalização e à amputação de membros inferiores. Esses pacientes têm um aumento de mortalidade superior a duas vezes em comparação com pacientes com DM sem UPDs, independentemente de outros fatores de risco (MARTINS-MENDES D, et al., 2014; CHAMMAS NK, et al., 2016).

Em média, uma pessoa que desenvolve UPD tem uma taxa de sobrevivência de 3 a 5 anos menor do que uma contraparte com DM, e esse efeito é adicional ao associado ao próprio DM, para o qual a redução na

expectativa de vida é de cerca de 6 anos (CHAMMAS NK, et al., 2016). A sobrevivência é reduzida em 40% em 5 anos, embora seja ainda mais reduzida para pacientes com lesões mais graves ou com lesões isquêmicas versus não isquêmicas (BRENNAN MB, et al., 2017).

Neste sentido, uma melhor compreensão dos fatores de risco para mortalidade em pacientes com UPDs é fundamental para as decisões políticas de promoção e prevenção à saúde, além de poder aumentar a conscientização sobre UPD entre os pacientes, suas famílias e profissionais. Desta forma, este estudo objetivou identificar os principais fatores de risco para mortalidade de longo prazo em pacientes com úlceras de pé diabético.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tipo de estudo que analisa uma problemática por meio da análise de resultados encontrados em artigos científicos, permitindo a compreensão de um problema, bem como a incorporação de evidências da prática clínica (PEREIRA AS, et al., 2018). A seguinte questão norteadora foi delineada: “Quais os principais fatores de risco para mortalidade de longo prazo em pacientes com úlceras de pé diabético?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Souza MT, et al. (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Institute of Medicine (NIH-PubMed), Scopus e Web of Science, no período de janeiro a fevereiro de 2023. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do Medical Subject Headings (MeSH): “diabetic foot”, “diabetic feet”, “diabetic foot ulcer”, “diabetic foot complication”, “mortality” e “death”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Estratégias de busca nas bases de dados.

| Base de dados (artigos recuperados) | Estratégia de busca   |
|-------------------------------------|---|
| PubMed (272)                        | (((((diabetic foot) OR (diabetic foot ulcer)) OR (diabetic foot complication)) AND (mortality)))            |
| Scopus (102)                        | (((((diabetic foot) OR (diabetic feet)) AND (mortality)) OR (death)))                                       |
| Web of Science (84)                 | (((((diabetic foot) OR (diabetic foot complication)) AND (mortality)) OR (death)))                          |
| SciELO (43)                         | (((((diabetic foot) OR (diabetic foot ulcer)) OR (diabetic foot complication)) AND (mortality)) OR (death)) |

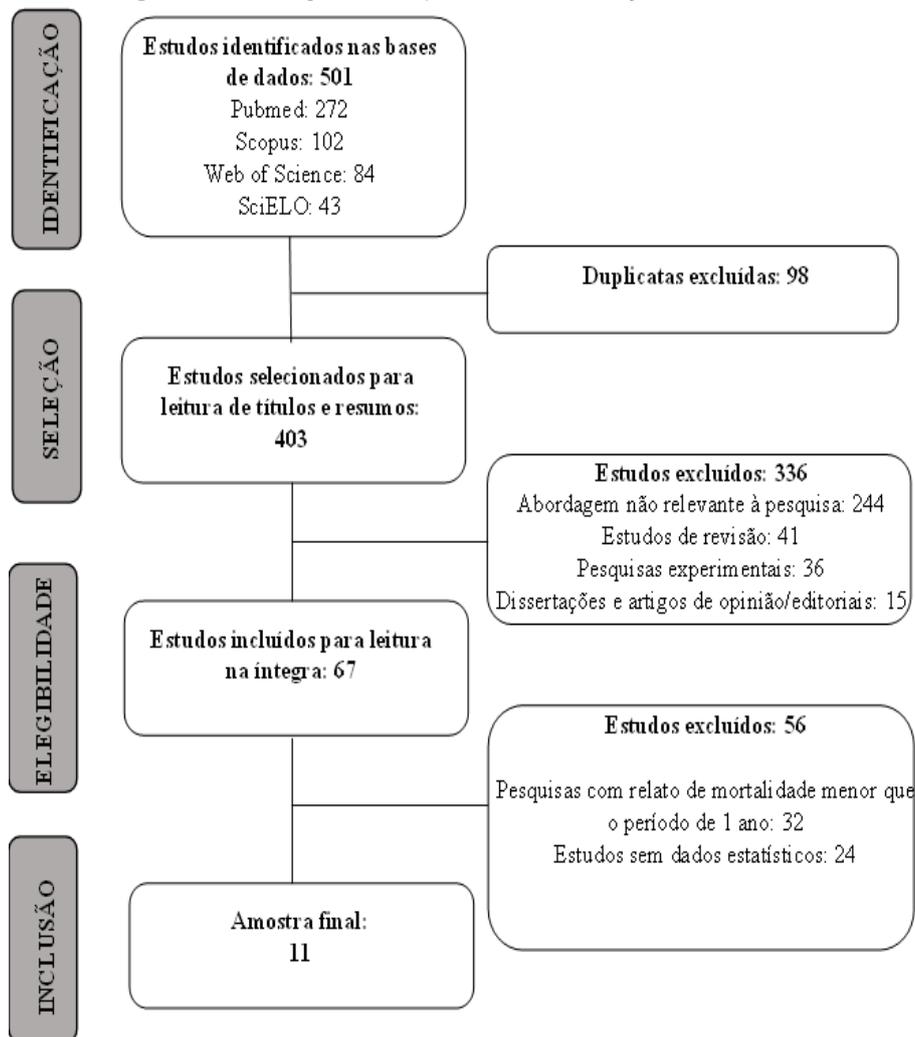
**Fonte:** Gomes GVA, et al., 2023.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos (sem restrição de idioma), publicados entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022. Além destes critérios, foram incluídos apenas estudos que relataram a mortalidade em longo prazo (> 1 ano) de pacientes com UPDs. Por sua vez, foram excluídos artigos sem resultados comprovados por testes estatísticos, estudos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos de revisão, pesquisas experimentais em animais, editoriais, artigos de opinião, dissertações/teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa. Os estudos derivados da aplicação das estratégias foram selecionados por revisores independentes e filtrados pela leitura do título e resumo, com o devido registro no formulário de elegibilidade dos estudos. Após confrontação das listas, obteve-se o coeficiente Kappa de 0,78, valor satisfatório que refletiu a objetividade e clareza dos dados a serem coletados (MCHUGH ML, 2012). As divergências em relação à inclusão de estudos foram resolvidas

em reunião de consenso. Posteriormente, houve a exportação das citações para o gerenciador de referências EndNote online. Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento JWA, et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o Journal Citation Reports – JCR, Qualis Capes 2017-2020 e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência), número de participantes dos estudos, idade média, número de mortes (taxa), tempo de mortalidade e principais resultados (fatores de risco para mortalidade associada à UPDs).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 501 artigos. Os estudos duplicados (98) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 403 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 244 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 41 estudos de revisão, 36 pesquisas experimentais em animais e 15 dissertações e artigos de opinião/editoriais. Sendo assim, 67 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 32 foram excluídas por apresentarem em seus resultados apenas dados relativos à mortalidade em um período menor que 1 ano e 24 foram excluídas por não apresentarem evidências estatísticas em seus resultados. Desta forma, apenas 11 artigos constituíram a amostra final desta revisão sistemática, conforme é apresentado no fluxograma baseado no método *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Gomes GVA, et al., 2023.

Salienta-se que os artigos incluídos na amostra final foram submetidos a uma análise de seus níveis de evidência, por meio do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (STILLWELL S, et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Destaca-se ainda que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (BRASIL, 1998).

## RESULTADOS

11 artigos compuseram a amostra final deste estudo, onde observa-se por meio do **Quadro 2**, maior frequência de publicação em 2020 (n: 04) e 2021 (n: 04) e maior produção da Austrália (n: 03) e Itália (n: 03). Em relação aos Qualis dos periódicos envolvidos nos estudos da amostra, nove estudos estão em periódicos classificados entre A1 a A3 pela CAPES.

Quanto ao fator de impacto destes periódicos, o Diabetes & Metabolism apresentou o JCR mais elevado (8.254). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que cinco estudos utilizaram o estudo retrospectivo, com nível de evidência moderado (III), mediante a classificação utilizada para análise. Os demais estudos utilizaram o design de coorte (n: 03), prospectivo (n: 02) e caso-controle (n:01), ambos com nível de evidência moderado (III).

Por meio do **Quadro 3** foi possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 8066 pacientes com UPDs participaram dos estudos analisados, apresentando uma idade média de 65,6 anos (média mínima: 58 anos; média máxima: 74,9 anos). No geral, verificou-se que o número de óbitos em pacientes com UPDs foi de 1914, correspondendo a 23,7% ao número total geral. As taxas de óbito variaram entre 12,3% (estudo ID09) e 64% (estudo ID03).

Foi possível identificar que os principais fatores de risco associados à mortalidade a longo prazo de pacientes com UPDs foram: idade avançada, baixo status socioeconômico, tabagismo, duração do DM, doença renal crônica, doença arterial periférica, maior grau de gravidade da úlcera e presença de amputação anterior. Destaca-se que o fator de risco mais comumente associado à mortalidade nos estudos tenha sido as doenças cardiovasculares (**Quadro 3**).

**Quadro 2 - Caracterização dos artigos da amostra final.**

| ID | Autoria/ ano               | País          | Periódico (Qualis – JCR)                             | Design do estudo (NE*)            | Objetivos  |
|----|----------------------------|---------------|--|-----------------------------------|--|
| 01 | SCAIN SF, et al. (2018)    | Brasil        | Revista Gaúcha de Enfermagem (A3)                    | Longitudinal retrospectivo (III)  | Identificar em pacientes com diabetes tipo 2 quais alterações nos pés estariam associadas às características demográficas, clínicas, bioquímicas e de tratamento e quais delas aumentariam o risco de mortalidade. |
| 02 | JEYARAMAN K, et al. (2019) | Austrália     | BMC Endocrine Disorders (B1 – 3.263)                 | Retrospectivo (III)               | Avaliar os desfechos de mortalidade em pacientes australianos com UPDs e determinar os fatores relevantes associados à mortalidade e as causas de morte nesses pacientes.  |
| 03 | MADER JK, et al. (2019)    | Austrália     | Scientific Reports (A1 – 4.997)                      | Coorte (III)                      | Avaliar o risco de complicações relacionadas ao pé e mortalidade em uma população de alto risco de pacientes com síndrome do pé diabético curado ao longo de uma década.   |
| 04 | PIAGGESI A, et al. (2020)  | Itália        | Diabetes Research and Clinical Practice (A2 – 8.180) | Retrospectivo (III)               | Avaliar os resultados clínicos em pacientes submetidos à cirurgia do pé diabético.   |
| 05 | AMADOU C, et al. (2020)    | França        | Diabetes & Metabolism (A1 – 8.254)                   | Coorte (III)                      | Avaliar a taxa de mortalidade em 5 anos em pacientes com UPDs durante 2009-2010 e identificar fatores de risco associados à mortalidade.   |
| 06 | RASTOGI A, et al. (2020)   | Índia         | Diabetes Research and Clinical Practice (A2 – 8.180) | Caso-controle (III)               | Avaliar a amputação de membros e a mortalidade após a primeira úlcera neuropática do pé diabético.   |
| 07 | RUBIO JA, et al. (2020)    | Espanha       | Journal of Clinical Medicine (A2 – 4.964)            | Prospectivo (III)                 | Revisar a mortalidade de pacientes com UPDs e analisar a principal causa de morte, bem como os fatores clínicos relevantes associados à sobrevida.   |
| 08 | GUARNOTTA V, et al. (2021) | Itália        | PLoS One (A1 – 3.752)                                | Retrospectivo (III)               | Analisar as mudanças na incidência, manejo e mortalidade de UPDs.  |
| 09 | HA JH, et al. (2021)       | Coreia do Sul | BMC Public Health (A1 – 4.135)                       | Coorte de base populacional (III) | Determinar os fatores prognósticos dos desfechos de UPDs.  |
| 10 | ROSI LM, et al. (2021)     | Austrália     | Diabetes Research and Clinical Practice (A2 – 8.180) | Retrospectivo (III)               | Descrever os dados demográficos de pacientes com UPDs e seu impacto no manejo hospitalar.  |
| 11 | TROISI N, et al. (2021)    | Itália        | Vascular (B2 – 1.105)                                | Prospectivo (III)                 | Avaliar a influência da qualidade do arco do pé na sobrevida em 5 anos e no salvamento do membro em pacientes diabéticos com feridas no pé submetidos à angiografia periférica.                                    |

**Nota:** NE\* - Nível de evidência. **Fonte:** Gomes GVA, et al., 2023.

**Quadro 3** – Fatores de risco associados à mortalidade de longo prazo de pacientes com úlceras de pé diabético.

| ID | Amostra | Idade média | Número de mortes (taxa); tempo de mortalidade | Fatores de risco associados  |
|----|---------|-------------|---|--|
| 01 | 918     | 62,4 anos   | 158 (17,2%)<br>5-10 anos                      | Duração do DM: OR* 1,02 (1-1,04); idade: OR* 1,05 (1,03-1,06); doença arterial coronariana: OR* 1,72 (1,28-2,31); acidente vascular encefálico: OR* 1,95 (1,26-3,03); dislipidemia: OR* 1,27 (0,91-1,78); tabagismo: OR* 1,02 (0,75-1,37); amputação anterior: OR* 2,36 (1,72-3,25); gravidade da úlcera: OR* 2,48 (1,8-3,25); UPD de origem isquêmica: OR* 3,07 (1,96-4,8). |
| 02 | 513     | 59,9 anos   | 199 (24,6%);<br>5 anos                        | Idade: OR* 1,04 (1,02-1,05, P < 0,001); doença renal crônica: OR* 1,22 (1,11-1,33, P < 0,001); albumina plasmática: OR* 0,96 (0,94-0,99, P < 0,05). As causas mais comuns de morte foram doença renal crônica (24,6%).   |
| 03 | 91      | 65 anos     | 58 (64%);<br>5 anos                           | Idade: OR* 1,08 (1,02-1,16, P = 0,015); HbA1c ≤58 mmol/mol: OR* 9,90 (1,79-54,93, P = 0,009); nefropatia: OR* 14,05 (2,12-93,14, P = 0,006); doença arterial periférica: OR* 5,90 (1,37-25,33, P = 0,017); amputação anterior: OR* 6,42 (1,18-34,81, P = 0,031).   |
| 04 | 869     | 70,6 anos   | 380 (27,9%) 5 anos                            | Idade: P < 0,05.   |
| 05 | 347     | 65 anos     | 122 (35%)<br>5 anos                           | Idade: OR* 1,05 (1,03-1,07, P < 0,0001); duração do diabetes: OR* 1,02 (1,001-1,03, P = 0,03); grau de perfusão PEDIS 2 vs. 1: OR* 2,35 (1,28-4,29, P = 0,006); perfusão PEDIS grau 3 vs. 1: OR* 3,14 (1,58-6,24, P = 0,001); duração da úlcera no ano 1: OR* 2,09 (1,35-3,22, P = 0,0009).  |
| 06 | 2880    | 58 anos     | 501 (17,4%)<br>5-10 anos                      | Duração do diabetes > 10 anos: OR* 1,31 (1,02-1,70, P = 0,035); nefropatia: OR* 1,47 (1,04-2,09, P < 0,030); amputação maior: OR* 2,96 (2,01-4,34, P < 0,001).   |
| 07 | 338     | 71 anos     | 201 (59,5%)<br>12,2 anos                      | Idade: OR* 1,07 (1,05-1,08, P < 0,001); valor de HbA1c < 7% (53 mmol/mol): OR* 1,43 (1,02-2,0, P = 0,035); tabagismo ativo: OR* 1,59 (1,02-2,47, P = 0,038); coração isquêmico ou doença cerebrovascular: OR* 1,55 (1,15-2,11, P = 0,004); doença renal crônica: OR* 1,86 (1,37-2,53, P < 0,001); gravidade da úlcera: OR* 1,12 (1,02-1,26, P = 0,046).                      |
| 08 | 330     | 65,3 anos   | 110 (33%)<br>5-10 anos                        | Doença renal crônica moderada-grave: OR* 1,61 (1,07-2,42, P = 0,021); idade de início maior que 69 anos: OR* 2,01 (1,37-2,95, P < 0,001); eGFR inferior a 92 ml/min: OR* 2,84 (1,51-5,34, P 0,001).  |
| 09 | 1289    | 62,8 anos   | 158 (12,3%)<br>5 anos                         | Idade avançada: OR* 1,06, P < 0,01; baixa posição socioeconômica: OR* 2,65, P < 0,01; oftalmopatia: OR* 1,74, P < 0,01; complicações circulatórias: OR* 1,71, P < 0,01.  |
| 10 | 338     | 67 anos     | 55 (16%)<br>2 anos                            | Idade: OR* 1,03 (1,01-1,06, P = 0,005); Amputação anterior: OR* 3,21 (1,42-7,26, P = 0,005); doença arterial coronariana: OR* 0,44 (0,25-0,78, P = 0,005); doença cerebrovascular: OR* 0,68 (0,34-1,36, P = 0,68).   |
| 11 | 153     | 74,9 anos   | 94 (61,4%)<br>2,6 anos                        | Tabagismo: P = 0,01; insuficiência renal crônica: P = 0,02; gravidade das feridas nos pés: P < 0,001).   |

**Nota:** OR\* - Odds Ratio (razão de probabilidade).

**Fonte:** Gomes GVA, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

Este estudo analisou a produção científica a respeito dos principais fatores de risco para mortalidade de longo prazo de pacientes com UPDs, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. Ressalta-se que as UPDs constituem um fardo econômico em muitos países, especialmente os emergentes como o Brasil, induzindo uma diminuição dramática no funcionamento físico, emocional e social dos pacientes com esse tipo de úlcera (WALSH JW, et al., 2016).

Essas lesões estão associadas a complicações micro e cardiovasculares avançadas, resultando em altas taxas de morbidade e maior risco de morte, o que corrobora com os resultados identificados nesta revisão, onde o principal fator de risco para mortalidade a longo prazo nesses pacientes sejam associados às doenças cardiovasculares (MADER JK, et al., 2019). Sabe-se que essas patologias, principalmente as coronarianas e os acidentes vasculares encefálicos, são as principais causas de morte no mundo (ROTH GA, et al., 2020). Segundo a World Health Organization, aproximadamente 32% de todas as mortes globais são atribuídas a doenças cardiovasculares. A alta proporção de morte por essas patologias em pacientes com UPDs é consistente com os achados na população em geral e na população diabética (CAVALLARI I, et al., 2021).

Em pacientes com doença arterial coronariana, merece destaque que a função de bombeamento do coração encontra-se enfraquecida, de tal modo a agravar os quadros de isquemia e hipóxia dos membros inferiores, elevando o risco de amputação e de óbito (JOLISSAINT JS, et al., 2019). Nesse contexto, existe uma correlação significativa entre UPDs e aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. Um dos mecanismos propostos para este processo é uma complicação microvascular do diabetes e neuropatia somática periférica contribuindo para a calcificação da artéria medial (DIETRICH I, et al., 2017).

Foi recentemente estudado que um componente heterogêneo de produtos finais de glicação avançada, N $\epsilon$ -carboximetil-lisina, pode desempenhar um papel vital na contribuição para a calcificação aterosclerótica em pacientes diabéticos com úlceras nos pés, fornecendo uma nova visão sobre novas opções de tratamento para complicações cardiovasculares associadas à síndrome do pé diabético. Assim, a DFU pode ser um risco independente para o desenvolvimento de um quadro de doença arterial coronariana (DIETRICH I, et al., 2017). Deste modo, o manejo agressivo dos fatores de risco cardiovasculares pode reduzir significativamente a mortalidade de pacientes com UPDs, de modo que medidas agressivas devam ser tomadas para detectar e gerenciar essas doenças e os fatores de risco associados (CAVALLARI I, et al., 2021).

A doença renal crônica (DRC) também foi um fator de risco significativo para mortalidade de pacientes com UPDs, identificada em três estudos presentes na amostra dos resultados (JEYARAMAN K, et al., 2019; RUBIO JA, et al., 2020; TROISI N, et al., 2021). A DRC pode muito bem ser um marcador substituto para danos microvasculares, o que, por sua vez, indica maior risco de neuropatia e insuficiência vascular, ambos associados a má cicatrização de feridas e sobrevida dos pacientes (TROISI N, et al., 2021).

A DRC está correlacionada com uma maior taxa de amputação em pacientes com UPDs, de modo que vários estudos exploraram a ligação entre úlcera, cicatrização, amputação e função renal. Em uma recente revisão sistemática, pesquisadores destacaram que a DRC foi um fator independente correlacionado com maior taxa de mortalidade em pacientes com UPDs (JÚPITER DC, et al., 2016). Outros pesquisadores descobriram que DRC e eGFR <60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> foram correlacionados com uma maior taxa de mortalidade para pacientes com UPDs ou após amputação (HOFFSTAD O, et al., 2015). Em outro estudo semelhante, verificou-se uma correlação entre mortalidade e TFGe <30ml/min por 1,73m<sup>2</sup> nessa população (VAN BAAL J, et al., 2010).

Destaca-se ainda que o grau de insuficiência renal se correlaciona fortemente com a incidência e prevalência de UPDs. Pesquisadores relataram que a função renal prejudicada foi um preditor independente de mortalidade por todas as causas e mortes cardiovasculares. Além disso, a Albuminúria com DRC foi associada ao aumento do risco de amputação de membros em pacientes com UPDs (WOLF G, et al., 2006). Ainda à luz dos resultados, verificou-se que a presença de uma amputação anterior no paciente com UPD aumentava significativamente a mortalidade à longo prazo, sendo identificado em quatro estudos (SCAIN SF, et al., 2018; MADER JK, et al., 2019; RASTOGI A, et al., 2020; ROSI LM, et al., 2021). É necessário destacar

que as amputações são geralmente realizadas em estágios avançados de doenças, como isquemia grave, gangrena, infecção grave e úlcera crônica do pé que não cicatriza. Deste modo, as complicações decorrentes da amputação em si associadas às condições clínicas do paciente apresentaram forte associação com o aumento da mortalidade (WUKICH DK et al., 2017).

Isso pode ser explicado pelo fato da amputação, especialmente as de maior grau, causarem uma mudança na biomecânica do membro amputado e potencialmente, desenvolvendo áreas de maior pressão e deformidades. Pacientes com amputações maiores prévias dependem exclusivamente do membro contralateral para deambular, tornando o membro mais suscetível a traumas, ulcerações recorrentes e novas amputações, agravando a condição clínica e contribuindo para o óbito à longo prazo (LU Q, et al., 2021).

Uma observação semelhante em relação à mortalidade após amputação após UPD foi inferida em um estudo retrospectivo do Brasil, onde demonstrou que a amputação maior contribuiu significativamente para a mortalidade (razão de probabilidade 1,79) em pacientes com UPDs (COSTA RHR, et al., 2017).

Nesse contexto, estima-se que 4% a 27% dos pacientes com manifestações clínicas de Doença Arterial Periférica (DAP) irão progredir para amputação de membros inferiores durante um período de 5 anos. A isquemia crítica do membro foi associada a uma taxa de perda de membros em 1 ano de 20% e uma taxa de mortalidade em 1 ano de 20% (SIGVANT B, et al., 2016).

A amputação do membro no paciente com UPD pode variar em gravidade desde a remoção de um dedo do pé até uma amputação acima do joelho e, às vezes, a amputação de todo o membro inferior. Em relação ao desfecho óbito, em 2016, uma revisão sistemática das taxas de mortalidade após amputação em pacientes diabéticos e pacientes com DAP relatou uma mortalidade estimada em 5 anos de 53% a 100% após uma amputação maior e de 29% a 69% após uma menor (THORUD JC, et al., 2016).

Portanto, para pacientes com UPDs que foram amputados, medidas preventivas devem ser tomadas antecipadamente de acordo com os fatores de risco para reduzir a probabilidade de reamputação. Além disso, o salvamento do membro ou a recuperação da capacidade de andar após a amputação parece fundamental para reduzir a mortalidade (WUKICH DK et al., 2017). De forma geral, atuar na prevenção eficaz e no manejo adequado das UPDs é essencial para diminuir as taxas de mortalidade entre esses pacientes. As complicações associadas às UPDs permanecem comuns, complexas e dispendiosas. O impacto econômico destas lesões é comparável ao câncer em todos os aspectos, mas as tecnologias de suporte para prever e prevenir o aparecimento oferecem economia potencial de saúde no curto prazo. Mais importante ainda, o foco em terapias preventivas em estágio inicial e terapias de suporte de longo prazo para pessoas em remissão de UPDs pode resultar em maior expectativa de vida e saúde para os pacientes (ARMSTRONG DG, et al., 2020).

Os resultados desta revisão integrativa têm implicações importantes para a prática clínica. Primeiro, a incidência de UPDs ao longo da vida é elevada, variando de 19% a 34% (ARMSTRONG DG et al., 2017). A alta mortalidade de pacientes com UPDs elevou a importância da prevenção de úlceras nos pés. Em segundo lugar, como as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, mais atenção deve ser dada ao manejo destas patologias e seus fatores de risco. Em terceiro lugar, os profissionais de saúde e os formuladores de políticas também devem prestar mais atenção à prevenção, detecção oportuna e tratamento de várias infecções, incluindo infecções pulmonares e nos pés. Destaca-se ainda que a alta mortalidade em pacientes com UPDs e DRC, indica que outras medidas de intervenção, como inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose e finerenona devem ser designados para reduzir o risco ou retardar a progressão da DRC, reduzindo assim a doença cardiovascular e a mortalidade geral à longo prazo nesse grupo de pacientes (ADAPPC, 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos analisados verificou-se diversas condições que podem elevar a probabilidade de ocorrência de óbito à longo prazo em pacientes com UPDs, como características clínicas envolvendo doenças cardiovasculares e doença renal crônica, assim como características sociodemográficas como idade e baixa

condição social. Constatou-se que além destas condições, a gravidade da úlcera bem como a presença de amputação anterior pode contribuir para o aumento da mortalidade neste grupo de pacientes. Desta forma, o rastreamento e a gestão desses fatores de risco devem continuar a ser aspectos importantes das políticas de promoção e prevenção da saúde. Mais estudos devem ser realizados para examinar se medidas intervencionistas agressivas podem reduzir o risco de morte por UPDs. Destaca-se que esta revisão integrativa apresentou limitações associadas ao limite temporal das publicações analisadas assim como por não especificar diferenças em termos metodológicos de estudos que avaliaram pacientes com DM tipo 1 e 2. Assim, é fundamental que posteriores estudos possam se aprofundar nesta temática.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE (ADAPPC). Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*, 2021; 45(1): S175-S184.
2. AMADOU C, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes Metab*, 2020; 46(3): 230-235.
3. ARMSTRONG DG, et al. Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*, 2017; 376(24): 2367-2375.
4. ARMSTRONG DG, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *Journal of Foot and Ankle Research*, 2020; 13.
5. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
6. BRENNAN MB, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complicat*, 2017; 31: 556–561.
7. CAVALLARI I, et al. Causes and risk factors for death in diabetes: a competing-risk analysis from the SAVOR-TIMI 53 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 77(14): 1837-1840.
8. CHAMMAS NK, et al. Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: the significance of ulcer type. *J Diabetes Res*, 2016; 2879809.
9. CORREIA EF, et al. Principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 2022; 11(8): e59511831599.
10. COSTA RHR, et al. Diabetic foot ulcer carries high amputation and mortality rates, particularly in the presence of advanced age, peripheral artery disease and anemia. *Diabetes Metabol Syndr*, 2017; 11 (2): 583-587.
11. DIETRICH I, et al. The diabetic foot as a proxy for cardiovascular events and mortality review. *Curr Atherosclerosis Rep*, 2017; 19: 44.
12. EDUARDO LS, et al. Principais evidências clínicas da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras de pé diabético: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 2022; 11(10): e312111032780.
13. GUARNOTTA V, et al. Diabetic foot ulcers: retrospective comparative analysis from Sicily between two eras. *PLoS One*, 2021; 16(12): e0259405.
14. HA JH, et al. Association between socioeconomic position and diabetic foot ulcer outcomes: a population-based cohort study in South Korea. *BMC Public Health*, 2021; 21(1): 1395.
15. HOFFSTAD O, et al. Diabetes, lower-extremity amputation, and death. *Diabetes Care*, 2015; 38: 1852–1857.
16. JEYARAMAN K, et al. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia. *BMC Endocr Disord*, 2019; 19(1): 1.
17. JOLISSAINT JS, et al. Risk prediction of 30-day mortality after lower extremity major amputation. *J Vasc Surg*, 2019; 70(6): 1868–1876.
18. JUPITER DC, et al. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: from ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*, 2016; 13: 892–903.

19. LU Q, et al. Risk Factors for Major Amputation in Diabetic Foot Ulcer Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2021; 14: 2019-2027.
20. MADER JK, et al. Patients with healed diabetic foot ulcer represent a cohort at highest risk for future fatal events. *Sci Rep*, 2019; 9(1): 10325.
21. MARTINS-MENDES D, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complicat*, 2014; 28:632-8.
22. MCHUGH ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*, 2012; 22(3): 276-282.
23. NASCIMENTO JWA, et al. Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res*, 2021; 11(7): 48924-48928.
24. OGURTSOVA K, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022; 183: 109118.
25. PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica. (1ª ed.): UFSM, NTE, 2018.
26. PIAGGESI A, et al. Diabetic foot surgery “made in Italy”. Results of 15 years of activity of a third-level Centre managed by diabetologists. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 167: 108355.
27. RASTOGI A, et al. Long term outcomes after incident diabetic foot ulcer: multicenter large cohort prospective study (EDI-FOCUS investigators) epidemiology of diabetic foot complications study: epidemiology of diabetic foot complications study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 162: 108113.
28. ROSI LM, et al. Demographics and outcomes of inpatients with diabetic foot ulcers treated conservatively and surgically in a metropolitan hospital network. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021; 175: 108821.
29. ROTH GA, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019 update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 76(25): 2982-3021.
30. RUBIO JA, et al. Mortality in patients with diabetic foot ulcers: causes, risk factors, and their association with evolution and severity of ulcer. *J Clin Med*, 2020; 9(9): 3009.
31. SCAIN SF, et al. Riscos associados à mortalidade em pacientes atendidos em um programa de prevenção do pé diabético. *Rev. Gaúcha Enferm*, 2018; 39: e20170230.
32. Sigvant B, et al. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016; 51: 395-403.
33. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 2010; 8(1): 102-106.
34. STILLWELL S, et al. Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs*, 2010; 110(5): 41-47.
35. THORUD JC, et al. Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: a systematic review. *J Foot Ankle Surg*, 2016; 55: 591-599.
36. TROISI N, et al. Influence of pedal arch quality on 5-year survival and limb salvage in patients with diabetic foot ulcers undergoing peripheral angiography. *Vascular*, 2021; 30(5).
37. VAN BAAL J, et al. Mortality associated with acute Charcot foot and neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1086–1089.
38. WALSH JW, et al. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet. Med*, 2016; 33: 1493-1498.
39. WOLF G, et al. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24(6): 1896–1901.
40. WUKICH DK, et al. Comparison of transtibial amputations in diabetic patients with and without end-stage renal disease. *Foot Ankle Int*, 2017; 38(4): 388-396.