

Risk factors for mortality among patients undergoing major amputations due to infected diabetic feet

Fatores de risco para mortalidade em pacientes submetidos a amputações maiores por pé diabético infectado

Natália Anício Cardoso¹, Ligia de Loiola Cisneros², Carla Jorge Machado³, Ricardo Jayme Procópio⁴, Túlio Pinho Navarro⁵

Abstract

Background: Foot ulcers in patients with diabetes are a major public health problem and are often associated with lower limbs amputation and mortality in this population. **Objectives:** To investigate the risk factors associated with mortality in patients with infected diabetic foot ulcers and major lower limb amputations. **Methods:** This was an observational, retrospective, case-control study with a sample of 78 patients with infected diabetic foot ulcers who had major lower limb amputations at a Vascular Surgery Service at a university hospital. **Results:** The mean age of the study sample was 63.8 ± 10.5 years, 54 (69.2%) were male, mean serum creatinine was 2.49 ± 2.4 mg/dL and mean serum hemoglobin was 7.36 ± 1.7 g/dL. There was a 47.4% rate of readmissions to the same hospital. Transtibial amputation was performed in 59.0%; and transfemoral amputation in 39.7% of the sample. In this sample, 87.2% had a positive culture, predominantly (68.0%) monomicrobial and nosocomial infection of ulcers was observed in 30.8%. The most common bacterial genera were *Acinetobacter* spp. (24.4%), *Morganella* spp. (24.4%) and *Proteus* spp. (23.1%). No bacterial genus was identified as a predictor of death. Creatinine level ≥ 1.3 mg/dL (OR 17.8; IC 2.1-150) and transfemoral amputation (OR 4.5; IC: 1.3-15.7) were associated with death. **Conclusions:** Serum creatinine levels ≥ 1.3 mg/dL and transfemoral amputation were risk factors for death.

Keywords: diabetic foot; foot ulcer; infection; mortality.

Resumo

Contexto: A lesão no pé de pacientes com diabetes é um importante problema de saúde pública que frequentemente está associado a amputações em membros inferiores e mortalidade nessa população. **Objetivos:** Investigar os fatores de risco associados a mortalidade em pacientes com pé diabético infectado submetidos a amputação maior. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e caso-controle. Amostra composta por 78 pacientes com pé diabético e úlcera infectada submetidos a amputação maior em um serviço de cirurgia vascular em um hospital universitário no período de 5 anos. **Resultados:** A média de idade da amostra estudada foi de $63,8 \pm 10,5$ anos, com 54 (69,2%) pacientes do sexo masculino, com creatinina sérica média de $2,49 \pm 2,4$ mg/dL e hemoglobina sérica média de $7,36 \pm 1,7$ g/dL. Houve 47,4% de reinternação. Foi realizada amputação transtibial em 59,0% e transfemorais em 39,7% da amostra estudada. Nesta amostra, 87,2% dos pacientes apresentaram cultura positiva, predominantemente monomicrobiana (67,9%), e 30,8% apresentaram infecção hospitalar da úlcera. Os gêneros de bactérias mais frequentes foram *Acinetobacter* spp. (24,4%), *Morganella* spp. (24,4%) e *Proteus* spp. (23,1%). Nenhum gênero bacteriano foi identificado como fator de risco para óbito. O nível de creatinina $\geq 1,3$ mg/dL (OR 17,8; IC 2,1-150) e a amputação transfemorais (OR 4,5; IC: 1,3-15,7) foram fatores de risco para o óbito. **Conclusões:** Os níveis séricos de creatinina $\geq 1,3$ mg/dL e amputação transfemorais foram fatores de risco para óbito.

Palavras-chave: pé diabético; úlcera do pé; infecção; mortalidade.

¹ Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Fisioterapia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Hospital Risoleta Tolentino Neves, Cirurgia Vascular, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁵ Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Cirurgia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: February 03, 2018. Accepted: September 21, 2018.

The study was carried out at Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, MG, Brazil.

■ INTRODUCTION

The diabetic foot is an important public health problem,¹ since it is the leading cause of hospital admission² and of hospital costs¹ of patients with diabetes mellitus.

The mortality rate among diabetic patients is high and 5 million deaths due to diabetes were registered in 2015.³ Diabetic patients with foot ulcers have a mortality rate double that of diabetic patients without foot ulcers.⁴

Diabetic patients who undergo major amputation of a lower limb have low survival rates.⁵ Around 10% of lower limb amputation patients die during the perioperative period. Within 1 year of amputation, 30% of patients die; in the third year the percentage rises to 50%; and mortality is 70% over 5 years.⁶ These percentages may increase in developing countries, since patients tend to seek medical care when the ulcer infection is advanced, increasing the risk of amputation and death.⁵

Diabetic patients can have a range of serious comorbidities, such as advanced age, cardiac disease, coronary disease, cerebrovascular disease, renal failure, and respiratory failure. Patients with diabetic foot may also have neuropathy, deformities, ischemia, and infected ulcers.⁷ Ulcer infections can be associated with mortality and high rates of non-traumatic lower limb amputations.⁸

According to the Infectious Diseases Society of America,⁹ ulcer infections can be classified as mild, moderate, or severe. An infection is considered mild when there is no damage to tissue structures, such as muscle, tendon, bone, or joints. The moderate classification is attributed when there is involvement of tissue structures with risk of lower limb amputation. An infection is considered severe when, in addition to involvement of tissue structures, there is also generalized sepsis associated with severe hemodynamic and metabolic disorders and danger of patient death.^{7,9}

Classifying the severity of ulcer infections makes it possible to determine the correct treatment for the patient, which may be drug-based (antibiotic therapy) and/or surgical. Immediate and appropriate treatment of the infection can reduce its destructive effects and control the focus of sepsis.¹⁰

Infections considered acute and superficial are normally monomicrobial¹¹ and caused by aerobic Gram-positive cocci bacteria¹¹⁻¹⁴; and infections considered deep, chronic, or complicated predominantly involve Gram-negative bacteria.^{8,14}

Infections of ulcers in diabetic feet are primarily polymicrobial, i.e. there is more than one bacterial species present. Gram-positive, Gram-negative, aerobic, and/or anaerobic bacteria may be isolated.¹⁵

Polymicrobial infections can make healing of the ulcer less likely because of virulence factors secreted by the different species of bacteria present in the infection and, as a result, can lead to amputation and death.¹² Additionally, a subsequent reinfection of the ulcer can also cause delayed healing of surgical wounds, worsening the patient's prognosis.¹⁶

This study was designed to investigate risk factors associated with mortality among patients with infected diabetic feet who underwent major amputations.

■ METHOD

The study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidade Federal de Minas Gerais (Ethics approval certificate: 33623414.6.00005149) and authorized by the Department for Teaching, Research, and Extension at the hospital in which the study was carried out.

This is an observational, retrospective, case-control study with a sample of 78 patients with diabetic feet and infected ulcers. All patients underwent major amputation (above the ankle) and were admitted via the vascular surgery service to the Hospital Risoleta Tolentino Neves, a tertiary University Hospital in Belo Horizonte (MG), Brazil, from January 2007 to December 2012. All patients had had bacteriological cultures of deep tissues. Patients whose biological specimens had been collected using a swab were not included in this study.

All open lesions on the feet of patients with diabetes were defined as ulcers. All ulcers analyzed were deep, graded as ≥ 3 on the Wagner Classification, which corresponds to deep ulcers with formation of abscess or bone involvement, with localized gangrene or extensive gangrene.

No specific tests for neuropathy were conducted, but all of the patients in this sample had signs and symptoms compatible with diabetic neuropathy and lesions typical of the diabetic foot (in areas with sensory dysfunction and excessive mechanical stress). The medical team conducted vascular assessments by means of palpation of distal pulses, measurement of the ankle-brachial index, using Doppler ultrasound, but these data are not evaluated in this study.

Cultures in which there was no bacterial growth were considered negative. Cultures that grew two or more different bacteria were considered polymicrobial. A nosocomial infection was considered to have occurred if different bacterial genera were isolated in deep tissue cultures collected from the same ulcer at different times during the same hospital stay.¹⁷

The following variables were taken from the patients' electronic medical records: age, sex, surgeries performed, deaths, serum hemoglobin and creatinine

test results and results of bacterial cultures (including bacterial genera).

The case group comprised patients who had a major amputation and died; and the control group comprised the surviving patients who underwent a major amputation.

Statistical analyses were performed using Stata/SE 12.0 for Mac. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation and analyzed using Student's *t* test; categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test or Fisher's test (if the expected number of cases in one of the categories was less than 5). Risk factors for death after major amputation were identified using logistic regression analyses. Values that were statistically significant according to the Wald test (univariate analysis) were included in a multivariate model, and the final model was obtained by sequential removal of variables based on the results of the Wald test and the Hosmer and Lemeshow test. All models are shown. Statistical significance for selection of the final model was estimated using the Hosmer and Lemeshow test ($p < 0.05$).

RESULTS

Table 1 lists the data for the study variables from the 78 patients in the case-control study, both as the entire sample and separated by group and also comparisons between them.

Mean of age of the entire sample was 63.8 years (standard deviation [SD] 10.5), and 54 (69.2%) of them were male. The major amputation patients who died had higher mean serum creatinine levels – 3.65 mg/dL (SD 2.6) – and lower mean serum hemoglobin levels – 6.48 g/dL (SD 1.7) – when compared with major amputation patients who did not die. Approximately 53% of the patients were only admitted once, while 37 patients (47.4%) needed to be admitted more than once. Transtibial amputations were performed on 59.0% of the patients and transfemoral amputations on 39.7%. Although the majority of patients (59.0%) had transtibial amputations, transfemoral amputation (61.1%) was associated with death ($p = 0.010$).

Sixty-eight of the 78 patients (87.2%) had positive cultures and 12.8% had negative cultures. During the reference admission, 42 patients (53.9%) had just one bacterial culture from deep tissue samples, 21 (26.9%) had two cultures, and 15 (19.2%) had more than two cultures. Of the 68 patients with positive cultures, 67.9% of cultures grew just one microorganism, while 32.1% grew two or more different microorganisms. Nosocomial ulcer infection was recorded for 24 patients (30.8%).

Table 2 lists the bacterial genera isolated from bacterial cultures of deep tissue specimens from this sample of patients. The bacteria most frequently isolated from the subset of major amputation patients who died

Table 1. Comparison between study variables for patient sample and subsets.

	Total (n = 78)	Major amputation and death (n = 18)	Major amputation and no death (n = 60)	p
Age, Mean (SD)	63.8 (10.5)	68.3 (11.4)	62.4 (9.9)	0.034*
Male n (%)	54 (69.2)	11 (61.1)	43 (71.7)	0.395
Elevated serum creatinine, Mean (SD)	2.49 (2.4)	3.65 (2.6)	2.14 (2.3)	0.019*
Low serum hemoglobin, Mean (SD)	7.36 (1.7)	6.48 (1.7)	7.61 (1.6)	0.011*
Number of cultures per patient n (%)				0.999
1 culture	42 (53.9)	10 (55.6)	32 (53.3)	
2 cultures	21 (26.9)	5 (27.8)	16 (26.7)	
> 2 cultures	15 (19.2)	3 (16.7)	12 (20.0)	
Number of patients with positive cultures n (%)	68 (87.2)	17 (94.4)	51 (85.0)	0.438
Number of patients with polymicrobial culture n (%)	25 (32.1)	6 (33.3)	19 (31.7)	0.894
Number of patients with nosocomial ulcer infection n (%)	24 (30.8)	4 (22.2)	20 (33.3)	0.561
Number of patients readmitted n (%)	37 (47.4)	8 (44.4)	29 (48.3)	0.772
Number of major amputations n (%)				0.010*
Transtibial	46 (59.0)	6 (33.3)	40 (66.7)	
Transfemoral	31 (39.7)	11 (61.1)	20 (33.3)	
Hip disarticulation	1 (1.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	

* $p < 0.05$; SD = standard deviation.

were *Acinetobacter* spp. (33.3%), *Morganella* spp. (33.3%), and *Proteus* spp. (27.8%).

Table 3 lists the results of the univariate analysis, with indicated that the following variables were significant: age, creatinine levels ≥ 1.3 mg/dL, hemoglobin levels < 11 g/dL, and transfemoral amputation.

Table 4 lists the results of the multivariate analysis, showing which factors were associated with death in this sample.

DISCUSSION

This study investigated risk factors associated with mortality in patients with infected diabetic feet who underwent major amputations. Serum creatinine greater than or equal to 1.3 mg/dL was considered a risk factor for death, as was transfemoral amputation.

In this study, patients with serum creatinine greater than or equal to 1.3 mg/dL had a risk of death almost

Table 2. Comparison between groups of patients by genera of bacteria isolated in bacterial cultures from deep tissues.

	Total (n = 78)	Major amputation and death (n = 18)	Major amputation and no death (n = 60)	p
Gram-positive				
<i>Enterococcus</i> spp. n (%)	15 (19.2)	3 (16.7)	12 (20.0)	0.999
<i>Staphylococcus</i> spp. n (%)	8 (10.3)	2 (11.1)	6 (10.0)	0.999
<i>Streptococcus</i> spp. n (%)	4 (5.1)	1 (5.6)	3 (5.0)	0.999
Gram-negative Genera				
<i>Acinetobacter</i> spp. n (%)	19 (24.4)	6 (33.3)	13 (21.7)	0.312
<i>Citrobacter</i> spp. n (%)	4 (5.1)	1 (5.6)	3 (5.0)	0.999
<i>Escherichia</i> spp. n (%)	9 (11.5)	2 (11.1)	7 (11.7)	0.999
<i>Enterobacter</i> spp. n (%)	9 (11.5)	2 (11.1)	7 (11.7)	0.999
<i>Klebsiella</i> spp. n (%)	6 (7.7)	0 (0.0)	6 (10.0)	0.327
<i>Morganella</i> spp. n (%)	19 (24.4)	6 (33.3)	13 (21.7)	0.312
<i>Proteus</i> spp. n (%)	18 (23.1)	5 (27.8)	13 (21.7)	0.589
<i>Pseudomonas</i> spp. n (%)	13 (16.7)	2 (11.1)	11 (18.3)	0.721
<i>Serratia</i> spp. n (%)	4 (5.1)	1 (5.6)	3 (5.0)	0.999
<i>Stenotrophomonas</i> spp. n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	0.999

Frequencies were calculated using the entire sample of 78 patients.

Table 3. Univariate analysis of 23 clinical, laboratory, and bacterial variables.

	Odds Ratio	95% confidence interval	p
Age, per year	1.06	1.00-1.12	0.040*
Genus/gender, male	1.60	0.53-4.84	0.397
Creatinine ≥ 1.3 mg/Dl	15.9	1.99-127.2	0.009*
Hemoglobin < 11 g/dL	0.63	0.43-0.92	0.015*
Positive cultures	3.00	0.35-25.44	0.314
Polymicrobial culture	1.08	0.35-3.31	0.894
Rate of nosocomial ulcer infections	0.57	0.17-1.96	0.374
Rehospitalization	0.86	0.29-2.46	0.772
Transfemoral amputation	3.67	1.18-11.35	0.024*
<i>Acinetobacter</i> spp.	1.80	0.57-5.75	0.316
<i>Citrobacter</i> spp.	1.12	0.11-11.45	0.925
<i>Escherichia</i> spp.	0.95	0.18-5.02	0.948
<i>Enterococcus</i> spp.	0.80	0.20-3.22	0.753
<i>Enterobacter</i> spp.	0.95	0.18-5.02	0.948
<i>Klebsiella</i> spp. [‡]	---	---	---
<i>Morganella</i> spp.	1.81	0.57-5.75	0.316
<i>Proteus</i> spp.	1.39	0.42-4.62	0.590
<i>Pseudomonas</i> spp.	0.56	0.11-2.78	0.476
<i>Staphylococcus</i> spp.	1.13	0.21-6.13	0.892
<i>Serratia</i> spp.	1.12	0.11-11.45	0.925
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	---	---	---
<i>Streptococcus</i> spp.	1.12	0.11-11.45	0.925

*p < 0.05; ‡for *Klebsiella* spp. and *Stenotrophomonas* spp., there were no deaths.

Table 4. Multivariate analysis of variables associated with patient deaths.

	Odds Ratio	95% confidence interval	p
Creatinine \geq 1.3 mg/dL	17.8	2.1-149.5	0.008
Transfemoral amputation	4.5	1.3-15.7	0.016

17.8 times that of patients with creatinine levels below this cutoff. Diabetic patients with nephropathy develop foot ulcers at double the rate of other diabetics. Among patients with diabetic nephropathy, the presence of ulcers on the feet is considered one of the primary causes of morbidity. These patients' risk of amputation is 6.5 to 10 times greater, because the time taken for ulcers to heal is prolonged when serum creatinine is elevated. Additionally, mortality is associated with the severity of diabetic nephropathy.¹⁸⁻²⁰

In this sample, 39.7% of patients had a transfemoral amputation and 61.1% of this subset died. These patients exhibited a risk of death 4.5 times that of patients who had amputations at other levels. A diabetic patient has a 15 to 40 times greater risk of amputation than a person who is not diabetic. Transfemoral amputation patients manifest serious systemic diseases, such as heart failure, coronary artery disease, cerebrovascular disease, renal failure, and chronic obstructive pulmonary disease, among others. They therefore have a high mortality rate.²¹

The bacterial genus isolated from infected ulcers of diabetic feet was not a risk factor associated with mortality. The bacterial genera *Acinetobacter* spp. (33.3%), *Morganella* spp. (33.3%), and *Proteus* spp. (27.8%), all part of the Gram-negative group of bacteria, were the types most frequently isolated in cultures from the major amputation patients who died.

A study conducted at the Hospital Central, Santa Casa de São Paulo, Brazil, also observed isolation of Gram-negative bacteria, with 66% of cultures from deep ulcers (Wagner Classification \geq 3) growing Gram-negative bacteria.²²

In the sample studied here, 12.8% of patients had a negative deep tissue culture, i.e., no bacteria were isolated. It should be noted that many of the patients studied would have already been treated with antibacterial drugs at other health centers, and use of antibacterials before collection of the biological material can cause a negative culture, masking the true result.⁸

Polymicrobial cultures may be present in infections of deep ulcers in patients with diabetic foot.¹¹ A patient with polymicrobial infection exhibits a slower ulcer

healing process due to the presence of many virulence factors secreted by the different species of bacteria present in the infection.¹² In this study, predominance of polymicrobial cultures (32.1%) was not observed and this variable was not considered a risk factor for death.

Certain factors can contribute to monomicrobial cultures.

Patients with recent ulcers, i.e., those that have been developing for a short period of time, tend to manifest monomicrobial bacteria isolation.²³ Since this is a retrospective study, it was not possible to determine the time since ulcer onset in these patients, because this detail was not recorded in the electronic patient records.

Use of antibacterials by patients before samples are taken can also lead to isolation of only those bacteria that are resistant to the antibacterial, since bacteria that were susceptible to the prior treatment will have been eliminated.²³ Many of the patients studied had been admitted to the institution already taking antibacterials prescribed at other healthcare centers.

The result of a culture of biological material can also be influenced by incorrect sample collection from the ulcer. The best specimens for analysis by culture would be collected from deep tissues free from contamination or necrosis, since collections from superficial tissues can reduce the number of pathogens isolated, resulting in monomicrobial cultures.²⁴

Finally, limitations at the microbiology laboratory used should also be considered, since it cannot perform cultures of obligate anaerobes. Cultures for facultative anaerobes are primarily ordered in osteomyelitis cases. For this patient sample, there were no records of cultures of facultative anaerobes. Anaerobic bacteria are present in 15% of severe infections of diabetic foot ulcers.¹¹

In this study, the rate of nosocomial ulcer infections (30.8%) was not a risk factor for death. These infections may be related to contamination by hospital equipment or by the medical team's hands, which could be colonized and come into direct contact with patients.

In this sample, male patients were the majority (69.2%) and mean age was over 60 years. Patients who died (68.3 years, SD 11.4) had a higher mean age than those who survived (62.4 years, SD 9.9) ($p = 0.034$). Advanced age has been identified as a risk factor for increased hospital mortality among patients who have major amputations preceded by lower limb ulcers.⁵

These patients had a 47.4% rehospitalization rate, but this elevated rate was not associated with death. In the majority of cases, the patient returned to the

institution due to infectious complications related to the amputation stump.²⁵

This study is subject to certain limitations. First, the lack of data on certain variables is inevitable and is considered a characteristic of retrospective studies. The time since ulcer onset, considered an important factor, was not recorded. Another relevant factor is the laboratory's limitations with relation to performing cultures of anaerobes. Furthermore, many tissue samples were taken from patients who may have been taking antibacterials prior to admission.

In conclusion, serum creatinine levels ≥ 1.3 mg/dL and transfemoral amputation were associated with death in patients amputated due to infected diabetic feet.

■ REFERENCES

- Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diab Complic.* 2014;28(5):632-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011>. PMID:24877985.
- Hadadi A, Omdeh Ghiasi H, Hajabdolbaghi M, Zandekarimi M, Hamidian R. Diabetic foot: infections and outcomes in Iranian admitted patients. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(7):e11680. <http://dx.doi.org/10.5812/jjm.11680>. PMID:25368803.
- International Diabetes Federation – IDF. *IDF diabetes atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2017 [citado 2018 fev 2]. <http://www.diabetesatlas.org>
- Iversen MM, Tell GS, Riise T, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2193-9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0651>. PMID:19729524.
- Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care.* 2003;26(2):491-4. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2.491>. PMID:12547887.
- International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF. *Guía práctica y específica para el tratamiento y la prevención del pie diabético (traducción española)*. Brussels: IWGDF; 2017 [citado 2018 fev 3]. <http://iwgdf.org/map-es/>
- Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk, stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):34.e1-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>. PMID:24126108.
- Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, et al. Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(10):707-12. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.2967>. PMID:24129622.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):132-73. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis346>.
- Neves J, Matias R, Formiga A, et al. O pé diabético com infecção aguda: tratamento no Serviço de Urgência em Portugal. *Rev Port Cir.* 2013;27:19-36.
- Akhi MT, Ghotaslou R, Asgharzadeh M, et al. Bacterial etiology and antibiotic susceptibility pattern of diabetic foot infections in Tabriz, Iran. *GMS Hyg Infect Control.* 2015;10:1-6. PMID:25699225.
- Spicler A, Hurwitz BL, Armstrong DG, Lipsky BA. Microbiology of diabetic foot infections: from Luis Pasteur to 'crime scene investigation'. *BMC Med.* 2015;13:1-13. PMID:25563062.
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Supl 1):45-74. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2699>. PMID:26386266.
- Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(5):665-9. PMID:28507348.
- Sánchez-Sánchez M, Cruz-Pulido WL, Bladinieres-Cámara E, Alcalá-Durán R, Rivera-Sánchez G, Bocanegra-García V. bacterial prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of diabetic foot ulcers in the Northeast of Tamaulipas, Mexico. *Int J Low Extrem Wounds.* 2017;16(2):129-34. <http://dx.doi.org/10.1177/1534734617705254>. PMID:28682727.
- García-Morales E, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, Cecilia-Matilla A, García-Álvarez Y, Beneit-Montesinos JV. Surgical complications associated with primary closure in patients with diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v3i0.19000>. PMID:23050062.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Refere-se sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, de Programa de Controle de Infecções Hospitalares. *Diário Oficial da União.* 1998.
- Abreu KC, Motta EAP, Gonçalves GOL. Prevalência dos fatores de risco em pacientes com nefropatia diabética atendidos em um centro de referência em nefrologia do estado do Maranhão. *Rev Cienc Salud.* 2014;16:73-8.
- Akha O, Kashi Z, Makhloogh A. Correlation between amputation of diabetic foot and nephropathy. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(1):27-31. PMID:20081301.
- Shojaiefard A, Khorgami Z, Larjani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2008;28(2):32-7. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-3930.43096>. PMID:19902045.
- Santos VP, Silveira DR, Caffaro RA. Risk factors for primary major amputation in diabetic patients. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):66-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802006000200004>. PMID:16878188.
- Ohki AV, Galvão RC, Marques CG, Santos VP, Junior VC, Caffaro RA. Perfil microbiológico nas infecções profundas do pé diabético. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2010;55:15-7.
- Banu A, Hassan MMN, Rajkumar J, Srinivasa S. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: a prospective study. *Aus Med J.* 2015;8(9):280-5. PMID:26464584.
- Oliveira AF, Oliveira H Fo. Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana no pé diabético infectado. *J Vasc Bras.* 2014;13(4):289-93. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0015>.
- Brasileiro JL, Oliveira WTP, Monteiro LB, et al. Pé diabético: aspectos clínicos. *J Vasc Bras.* 2005;4:11-21.

Correspondence

Natália Anício Cardoso
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Programa de Pós-
graduação Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Rua Carmelita Prates da Silva, 1029 – Salgado Filho
CEP 30550-110 - Belo Horizonte (MG), Brasil
Tel.: +55 (31) 98735-6274
E-mail: natyanicio@hotmail.com

Author information

NAC - MSc in Applied Sciences (Surgery and Ophthalmology),
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
LLC - PhD in Education, Universidade Federal de Minas Gerais
(UFMG).
CJM - PhD, Bloomberg School of Public Health, Universidade Johns
Hopkins.
RJP - Board-certified in Vascular Surgery, HSPE-SP.
TPN - PhD in Applied Sciences (Surgery and Ophthalmology),
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Author contributions

Conception and design: NAC, LLC, RJP, TPN
Analysis and interpretation: NAC, LLC, TPN, CJM
Data collection: NAC
Writing the article: NAC, LLC, TPN
Critical revision of the article: LLC, TPN
Final approval of the article*: NAC, LLC, CJM, RJP, TPN
Statistical analysis: CJM
Overall responsibility: TPN

*All authors have read and approved of the final version of the article
submitted to J Vasc Bras.

Fatores de risco para mortalidade em pacientes submetidos a amputações maiores por pé diabético infectado

Risk factors for mortality among patients undergoing major amputations due to infected diabetic feet

Natália Anício Cardoso¹, Ligia de Loiola Cisneros², Carla Jorge Machado³, Ricardo Jayme Procópio⁴, Túlio Pinho Navarro⁵

Resumo

Contexto: A lesão no pé de pacientes com diabetes é um importante problema de saúde pública que frequentemente está associado a amputações em membros inferiores e mortalidade nessa população. **Objetivos:** Investigar os fatores de risco associados a mortalidade em pacientes com pé diabético infectado submetidos a amputação maior. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e caso-controle. Amostra composta por 78 pacientes com pé diabético e úlcera infectada submetidos a amputação maior em um serviço de cirurgia vascular em um hospital universitário no período de 5 anos. **Resultados:** A média de idade da amostra estudada foi de $63,8 \pm 10,5$ anos, com 54 (69,2%) pacientes do sexo masculino, com creatinina sérica média de $2,49 \pm 2,4$ mg/dL e hemoglobina sérica média de $7,36 \pm 1,7$ g/dL. Houve 47,4% de reinternação. Foi realizada amputação transtibial em 59,0% e transfemoral em 39,7% da amostra estudada. Nesta amostra, 87,2% dos pacientes apresentaram cultura positiva, predominantemente monomicrobiana (67,9%), e 30,8% apresentaram infecção hospitalar da úlcera. Os gêneros de bactérias mais frequentes foram *Acinetobacter* spp. (24,4%), *Morganella* spp. (24,4%) e *Proteus* spp. (23,1%). Nenhum gênero bacteriano foi identificado como fator de risco para óbito. O nível de creatinina $\geq 1,3$ mg/dL (OR 17,8; IC 2,1-150) e a amputação transfemoral (OR 4,5; IC: 1,3-15,7) foram fatores de risco para o óbito. **Conclusões:** Os níveis séricos de creatinina $\geq 1,3$ mg/dL e amputação transfemoral foram fatores de risco para óbito.

Palavras-chave: pé diabético; úlcera do pé; infecção; mortalidade.

Abstract

Background: Foot ulcers in patients with diabetes are a major public health problem and are often associated with lower limbs amputation and mortality in this population. **Objectives:** To investigate the risk factors associated with mortality in patients with infected diabetic foot ulcers and major lower limb amputations. **Methods:** This was an observational, retrospective, case-control study with a sample of 78 patients with infected diabetic foot ulcers who had major lower limb amputations at a Vascular Surgery Service at a university hospital. **Results:** The mean age of the study sample was 63.8 ± 10.5 years, 54 (69.2%) were male, mean serum creatinine was 2.49 ± 2.4 mg/dL and mean serum hemoglobin was 7.36 ± 1.7 g/dL. There was a 47.4% rate of readmissions to the same hospital. Transtibial amputation was performed in 59.0%; and transfemoral amputation in 39.7% of the sample. In this sample, 87.2% had a positive culture, predominantly (68.0%) monomicrobial and nosocomial infection of ulcers was observed in 30.8%. The most common bacterial genera were *Acinetobacter* spp. (24.4%), *Morganella* spp. (24.4%) and *Proteus* spp. (23.1%). No bacterial genus was identified as a predictor of death. Creatinine level ≥ 1.3 mg/dL (OR 17.8; IC 2.1-150) and transfemoral amputation (OR 4.5; IC: 1.3-15.7) were associated with death. **Conclusions:** Serum creatinine levels ≥ 1.3 mg/dL and transfemoral amputation were risk factors for death.

Keywords: diabetic foot; foot ulcer; infection; mortality.

¹ Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Fisioterapia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Hospital Risoleta Tolentino Neves, Cirurgia Vascular, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁵ Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Cirurgia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Fevereiro 03, 2018. Aceito em: Setembro 21, 2018.

O estudo foi realizado no Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, MG, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

O pé diabético é um importante problema de saúde pública¹, pois é a principal causa de internação² e de gastos hospitalares¹ de pacientes com diabetes mellitus.

A taxa de mortalidade em pacientes diabéticos é alta, com 5 milhões de mortes decorrentes ao diabetes registrado em 2015³. Pacientes diabéticos com úlceras nos pés apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior quando comparada com a de pacientes diabéticos sem úlceras nos pés⁴.

Pacientes diabéticos que foram submetidos a amputação maior do membro inferior apresentam baixas taxas de sobrevivência⁵. Cerca de 10% dos pacientes que amputam o membro inferior morrem no período perioperatório. No primeiro ano após a realização da amputação, 30% dos pacientes evoluem a óbito; no terceiro ano, esse percentual sobe para 50%; e no quinto ano, são 70%⁶. Essa porcentagem pode aumentar em países em desenvolvimento, pois os pacientes tendem a procurar assistência médica quando a infecção da úlcera está avançada, o que aumenta o risco de amputação e óbito⁵.

O paciente diabético pode apresentar várias comorbidades graves, como idade avançada, doença cardíaca, doença coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência renal e insuficiência respiratória. Além dessas, o paciente com pé diabético pode apresentar neuropatia, deformidades, isquemia e infecção da úlcera⁷. A infecção da úlcera pode se associar a mortalidade e a altas taxas de amputação não traumática dos membros inferiores⁸.

Segundo a *Infectious Diseases Society of America*⁹, a infecção da úlcera pode ser classificada como leve, moderada e grave. A infecção é considerada leve quando não há comprometimento de estruturas teciduais, como músculo, tendão, osso ou articulação. A classificação moderada é atribuída quando há comprometimento dessas estruturas teciduais com risco de amputação do membro inferior. A infecção é considerada grave quando, além do comprometimento das estruturas teciduais, existe a associação de sepse generalizada às alterações hemodinâmicas e metabólicas graves, com risco de levar o paciente a óbito^{7,9}.

Classificar a gravidade da infecção da úlcera permite determinar o tratamento adequado para o paciente, que pode ser medicamentoso (antibioticoterapia) e/ou cirúrgico. O tratamento imediato e adequado da infecção pode diminuir seu efeito destrutivo e controlar o foco séptico¹⁰.

Infecções consideradas superficiais e agudas são normalmente monomicrobianas¹¹ e causadas por bactérias aeróbias cocos Gram-positivas¹¹⁻¹⁴; e infecções consideradas profundas, crônicas ou

complicadas apresentam predomínio de bactérias Gram-negativas^{8,14}.

As infecções das úlceras em pés diabéticos são principalmente polimicrobianas, ou seja, há presença de mais de uma espécie bacteriana. Bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, aeróbias e/ou anaeróbias podem ser isoladas¹⁵. Infecções polimicrobianas podem dificultar a cicatrização da úlcera devido a fatores de virulência que são secretados pelas diferentes espécies de bactérias presentes na infecção e, por conseguinte podem levar a amputação e óbito¹². Além disso, uma nova infecção da úlcera também pode causar atraso na cicatrização cirúrgica e piora no prognóstico do paciente¹⁶.

Este estudo visou investigar os fatores de risco associados a mortalidade em pacientes com pé diabético infectado submetidos a amputação maior.

■ MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 33623414.6.0000.5149) e autorizado pelo Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do hospital em que o estudo foi realizado.

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e caso-controle realizado em uma amostra composta por 78 pacientes com pé diabético e lesão ulcerada com infecção. Os pacientes foram submetidos a amputação maior (porção acima do tornozelo) no Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Risoleta Tolentino Neves, um hospital universitário terciarizado, em Belo Horizonte (MG), Brasil, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012. Todos os pacientes possuíam cultura bacteriológica de tecido profundo. Não foram incluídos no estudo os pacientes que realizaram coleta do material biológico com *swab*.

Toda lesão aberta no pé dos pacientes com diabetes foi considerada úlcera. As lesões ulceradas analisadas foram todas profundas, graduadas como ≥ 3 segundo a Classificação de Wagner, o que corresponde a úlcera profunda com formação de abscesso ou envolvimento ósseo, com gangrena localizada ou com gangrena extensa.

Não foram realizados testes específicos para neuropatia, mas todos os pacientes dessa amostra apresentavam sintomas e sinais próprios da neuropatia diabética e das lesões típicas do pé diabético (em área com disfunção sensorial e hiperpressão mecânica). A avaliação vascular realizada pela equipe médica foi feita por palpação de pulsos distais e medida do índice tornozelo-braquial realizadas com o Doppler ultrassônico, contudo, essa medida não foi avaliada neste estudo.

Nas culturas em que não houve crescimento de bactérias, a amostra foi considerada negativa. As culturas em que houve crescimento de duas ou mais bactérias foram consideradas polimicrobianas. Foi considerado como infecção hospitalar da úlcera o isolamento de diferentes gêneros bacterianos em culturas de tecidos profundos realizadas em momentos distintos de uma mesma internação¹⁷.

Foram coletadas as seguintes variáveis após o acesso ao prontuário eletrônico dos pacientes: idade, sexo, cirurgias realizadas, evolução para o óbito, resultados de hemoglobina e creatinina séricas e resultados das culturas bacteriológicas (gêneros bacterianos).

O grupo-caso foi composto por pacientes submetidos a amputação maior que morreram; e o grupo-controle foi composto por pacientes submetidos a amputação maior que não morreram.

Para análise estatística, foi usado o programa Stata/SE 12.0 for Mac. Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e foram analisadas usando test t de Student; as variáveis categóricas foram analisadas usando o qui-quadrado de Pearson ou teste de Fisher (se o número esperado de casos em uma categoria fosse inferior a 5). Os fatores de risco para óbito após amputação maior foram determinados por meio de análises de regressão logística. Os valores que foram estatisticamente significativos no teste de Wald (análise univariada) foram incluídos em um modelo multivariado, e o modelo final foi obtido por deleção sequencial de variáveis com base nos testes de Wald e Hosmer e Lemeshow. Todos os modelos foram apresentados. A significância estatística para

a seleção do modelo final foi aferida pelo teste de Hosmer e Lemeshow ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Na Tabela 1, estão apresentados os dados das variáveis estudadas dos 78 pacientes do estudo caso-controle referentes à amostra total e separados por grupo, além da comparação entre eles.

A média de idade dos participantes foi de 63,8 anos (DP 10,5), e 54 (69,2%) deles eram do sexo masculino. Pacientes submetidos a amputação maior que evoluíram para óbito apresentaram maior nível médio de creatinina sérica – 3,65 mg/dL [Desvio padrão (DP) 2,6] – e menor nível médio de hemoglobina sérica – 6,48 g/dL (DP 1,7) – quando comparados a pacientes submetidos a amputação maior que não morreram. Aproximadamente 53% dos pacientes foram internados apenas uma vez, enquanto 37 pacientes (47,4%) tiveram de ser internados mais de uma vez. A amputação transtibial foi realizada em 59,0% dos pacientes, e a amputação transfemoral foi realizada em 39,7%. Embora a maior parte dos pacientes (59,0%) tenha sido submetida a amputação transtibial, foi a amputação transfemoral (61,1%) que se associou a óbito ($p = 0,010$).

Dos 78 pacientes, 68 (87,2%) tiveram culturas positivas, e 12,8% tiveram culturas negativas. Durante o período de internação considerado, 42 pacientes (53,9%) realizaram apenas uma cultura bacteriológica de tecido profundo, 21 (26,9%) realizaram duas culturas, e 15 (19,2%) realizaram mais de duas culturas. Entre os 68 pacientes com culturas positivas, 67,9% apresentaram

Tabela 1. Comparação entre os grupos de pacientes das diferentes variáveis estudadas.

	Total (n = 78)	Amputação maior e óbito (n = 18)	Amputação maior e não óbito (n = 60)	p
Idade, média (DP)	63,8 (10,5)	68,3 (11,4)	62,4 (9,9)	0,034*
Sexo masculino n (%)	54 (69,2)	11 (61,1)	43 (71,7)	0,395
Maior nível de creatinina sérica, média (DP)	2,49 (2,4)	3,65 (2,6)	2,14 (2,3)	0,019*
Menor nível de hemoglobina sérica, média (DP)	7,36 (1,7)	6,48 (1,7)	7,61 (1,6)	0,011*
Número de culturas realizadas por paciente n (%)				0,999
1 cultura	42 (53,9)	10 (55,6)	32 (53,3)	
2 culturas	21 (26,9)	5 (27,8)	16 (26,7)	
> 2 culturas	15 (19,2)	3 (16,7)	12 (20,0)	
Número de pacientes com culturas positivas n (%)	68 (87,2)	17 (94,4)	51 (85,0)	0,438
Número de pacientes com cultura polimicrobiana n (%)	25 (32,1)	6 (33,3)	19 (31,7)	0,894
Número de pacientes com infecção hospitalar da úlcera n (%)	24 (30,8)	4 (22,2)	20 (33,3)	0,561
Número de pacientes com reinternação n (%)	37 (47,4)	8 (44,4)	29 (48,3)	0,772
Número de amputação maior n (%)				0,010*
Transtibial	46 (59,0)	6 (33,3)	40 (66,7)	
Transfemoral	31 (39,7)	11 (61,1)	20 (33,3)	
Desarticulação coxofemoral	1 (1,3)	1 (5,6)	0 (0,0)	

* $p < 0,05$; DP = desvio padrão.

o crescimento de apenas um microrganismo, enquanto 32,1% apresentaram o crescimento de dois ou mais microrganismos. A infecção hospitalar da úlcera foi registrada em 24 pacientes (30,8%).

Na Tabela 2, estão descritos os gêneros de bactérias isolados nas culturas bacteriológicas de tecido profundo dessa amostra. As bactérias mais frequentes isoladas nas amostras dos pacientes que realizaram amputação maior e evoluíram para óbito

foram *Acinetobacter* spp. (33,3%), *Morganella* spp. (33,3%) e *Proteus* spp. (27,8%).

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados da análise univariada, demonstrando a significância para as variáveis: idade, níveis de creatinina $\geq 1,3$ mg/dL, níveis de hemoglobina < 11 g/dL, amputação transfemoral.

Na Tabela 4, estão apresentados os resultados obtidos com a análise multivariada, indicando os fatores associados ao óbito nesta amostra.

Tabela 2. Comparação entre os grupos de pacientes quanto aos gêneros de bactérias isoladas em culturas bacteriológicas de tecido profundo.

	Total (n = 78)	Amputação maior e óbito (n = 18)	Amputação maior e não óbito (n = 60)	p
Gêneros Gram-positivos				
<i>Enterococcus</i> spp. n (%)	15 (19,2)	3 (16,7)	12 (20,0)	0,999
<i>Staphylococcus</i> spp. n (%)	8 (10,3)	2 (11,1)	6 (10,0)	0,999
<i>Streptococcus</i> spp. n (%)	4 (5,1)	1 (5,6)	3 (5,0)	0,999
Gêneros Gram-negativos				
<i>Acinetobacter</i> spp. n (%)	19 (24,4)	6 (33,3)	13 (21,7)	0,312
<i>Citrobacter</i> spp. n (%)	4 (5,1)	1 (5,6)	3 (5,0)	0,999
<i>Escherichia</i> spp. n (%)	9 (11,5)	2 (11,1)	7 (11,7)	0,999
<i>Enterobacter</i> spp. n (%)	9 (11,5)	2 (11,1)	7 (11,7)	0,999
<i>Klebsiella</i> spp. n (%)	6 (7,7)	0 (0,0)	6 (10,0)	0,327
<i>Morganella</i> spp. n (%)	19 (24,4)	6 (33,3)	13 (21,7)	0,312
<i>Proteus</i> spp. n (%)	18 (23,1)	5 (27,8)	13 (21,7)	0,589
<i>Pseudomonas</i> spp. n (%)	13 (16,7)	2 (11,1)	11 (18,3)	0,721
<i>Serratia</i> spp. n (%)	4 (5,1)	1 (5,6)	3 (5,0)	0,999
<i>Stenotrophomonas</i> spp. n (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,999

As frequências foram calculadas com base na amostra total de 78 pacientes.

Tabela 3. Análise univariada das 23 variáveis clínicas, laboratoriais e bacteriológicas dos pacientes.

	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95%	p
Idade, por ano	1,06	1,00-1,12	0,040*
Gênero, masculino	1,60	0,53-4,84	0,397
Creatinina $\geq 1,3$ mg/Dl	15,9	1,99-127,2	0,009*
Hemoglobina < 11 g/dL	0,63	0,43-0,92	0,015*
Culturas positivas	3,00	0,35-25,44	0,314
Cultura polimicrobiana	1,08	0,35-3,31	0,894
Taxa de infecção hospitalar da úlcera	0,57	0,17-1,96	0,374
Reinternação	0,86	0,29-2,46	0,772
Amputação transfemoral	3,67	1,18-11,35	0,024*
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,80	0,57-5,75	0,316
<i>Citrobacter</i> spp.	1,12	0,11-11,45	0,925
<i>Escherichia</i> spp.	0,95	0,18-5,02	0,948
<i>Enterococcus</i> spp.	0,80	0,20-3,22	0,753
<i>Enterobacter</i> spp.	0,95	0,18-5,02	0,948
<i>Klebsiella</i> spp. [‡]	---	---	---
<i>Morganella</i> spp.	1,81	0,57-5,75	0,316
<i>Proteus</i> spp.	1,39	0,42-4,62	0,590
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,56	0,11-2,78	0,476
<i>Staphylococcus</i> spp.	1,13	0,21-6,13	0,892
<i>Serratia</i> spp.	1,12	0,11-11,45	0,925
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	---	---	---
<i>Streptococcus</i> spp.	1,12	0,11-11,45	0,925

*p < 0,05; ‡para *Klebsiella* spp e *Stenotrophomonas* spp não houve óbitos.

Tabela 4. Análise multivariada das variáveis associadas ao óbito dos pacientes.

	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95%	P
Creatinina $\geq 1,3$ mg/dL	17,8	2,1-149,5	0,008
Amputação transfemoral	4,5	1,3-15,7	0,016

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram investigados os fatores de risco associados a mortalidade em pacientes com pé diabético infectado submetidos a amputação maior. O nível de creatinina sérica igual ou maior a 1,3 mg/dL foi considerado fator de risco para óbito, assim como a amputação transfemoral.

Neste estudo, pacientes cujo nível de creatinina sérica foi igual ou superior a 1,3 mg/dL tiveram risco de óbito de quase 17,8 vezes em relação àqueles com nível de creatinina abaixo desse valor. Pacientes diabéticos com nefropatia desenvolvem úlcera nos pés na proporção duas vezes maior comparada com os demais diabéticos. Em pacientes com nefropatia diabética, a presença de úlcera nos pés é considerada uma das principais causas de morbidade. Esses pacientes possuem risco de amputação aumentado de 6,5 a 10 vezes, uma vez que o tempo de cicatrização da úlcera é prolongado com o aumento da creatinina sérica. Além disso, a mortalidade está associada a gravidade da nefropatia diabética¹⁸⁻²⁰.

Dos 39,7% pacientes que realizaram amputação transfemoral, 61,1% evoluíram para óbito. Esses pacientes apresentaram risco de óbito de 4,5 vezes em relação àqueles que se submeteram a outros níveis de amputações. O paciente diabético tem risco 15 a 40 vezes maior de se submeter a amputação que o indivíduo não diabético. Pacientes que realizaram amputações transfemoral manifestam doenças sistêmicas graves, como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência renal e doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras. Dessa forma, cursam com alta mortalidade²¹.

O gênero bacteriano isolado em úlceras infectadas em pé diabético não foi fator de risco associado a mortalidade. Os gêneros bacterianos *Acinetobacter* spp. (33,3%), *Morganella* spp. (33,3%) e *Proteus* spp. (27,8%), pertencentes ao grupo de bactérias Gram-negativas, foram os mais isolados nas culturas dos pacientes submetidos a amputação maior que evoluíram para óbito.

Em um trabalho realizado no Hospital Central da Santa Casa de São Paulo, também se observou o isolamento de bactérias Gram-negativas, com 66%

das culturas das úlceras profundas (Classificação de Wagner ≥ 3) dos pacientes isolando bactérias Gram-negativas²².

Na amostra estudada, 12,8% dos pacientes tiveram o resultado de cultura de tecido profundo negativo, ou seja, não houve isolamento de bactérias. Deve-se ressaltar que muitos dos pacientes estudados podem ter recebido tratamento prévio com antibacteriano em outras unidades de saúde, e o uso de antibacteriano antes da coleta do material biológico pode resultar em uma cultura negativa, mascarando o real resultado⁸.

Culturas polimicrobianas podem estar presentes em infecções de úlceras profundas em pacientes com pé diabético¹¹. O paciente com infecção polimicrobiana apresenta processo de cicatrização da úlcera mais prolongado devido à presença de diversos fatores de virulência secretados pelas diferentes espécies de bactérias presentes na infecção¹². Neste estudo, não houve predomínio de cultura polimicrobiana (32,1%), e essa variável não foi considerada como fator de risco para óbito.

Alguns fatores podem contribuir para a obtenção de culturas monomicrobianas. Pacientes com úlceras recentes, ou seja, com pouco tempo de evolução, apresentam isolamento monomicrobiano²³. Como se trata de um estudo retrospectivo, não foi possível afirmar o tempo de evolução da úlcera dos pacientes, pois o dado não foi encontrado em seus prontuários eletrônicos.

O uso de antibacteriano pelos pacientes antes da coleta da amostra também pode levar ao isolamento de apenas bactérias resistentes ao antibacteriano, pois bactérias que forem sensíveis ao tratamento prévio serão eliminadas²³. Muitos desses pacientes estudados foram admitidos na instituição já usando antibacteriano prescrito em unidades de saúde anteriores.

O resultado da cultura do material biológico pode ser influenciado caso seja realizada uma coleta inadequada na úlcera. A coleta mais adequada para análise de cultura seria de tecidos profundos livres de contaminação ou de necrose, visto que coletas de tecidos superficiais podem reduzir o número de patógenos isolados, resultando na obtenção de culturas monomicrobianas²⁴.

Por fim, deve ser considerada a limitação do laboratório de microbiologia que não realiza culturas para anaeróbios estritos. As culturas para anaeróbios facultativos são solicitadas principalmente em casos de osteomielite. Nesta amostra, não foram encontrados registros de culturas de anaeróbios facultativos. Bactérias anaeróbias estão presentes em 15% das infecções graves de úlcera em pé diabéticos¹¹.

Neste estudo, a taxa de infecção hospitalar da úlcera (30,8%) não foi fator de risco para óbito. Essas

infecções podem ser associadas a contaminação por equipamentos hospitalares ou pelas mãos colonizadas da equipe profissional que tem contato direto com o paciente.

Nesta amostra, destacaram-se pacientes do sexo masculino (69,2%) e com média de idade superior a 60 anos. Pacientes que evoluíram a óbito (68,3 anos, DP 11,4) tiveram a média de idade maior quando comparados aos que sobreviveram (62,4 anos, DP 9,9) ($p = 0,034$). A idade avançada tem sido considerada um fator de risco para aumento de mortalidade hospitalar em pacientes com amputação maior precedida por úlcera nos membros inferiores⁵.

Os pacientes apresentaram taxa de reinternação de 47,4%, contudo, essa elevada taxa não foi associada a óbito. Na maior parte dos casos, o paciente retorna à instituição em consequência da complicação infecciosa relacionada ao coto da amputação²⁵.

Este estudo teve algumas limitações. Primeiro, a falta de alguns dados era inevitável, considerando isso próprio dos estudos retrospectivos. O tempo de evolução da úlcera, considerado um dado importante, não foi coletado. Outro fato relevante foi a limitação do laboratório em realizar culturas de anaeróbios. Além disso, muitas coletas de tecidos foram realizadas em pacientes que poderiam estar em uso de antibacterianos previamente à internação.

Em conclusão, os níveis séricos de creatinina $\geq 1,3$ mg/dL e amputação transfemoral se associaram a óbito em pacientes amputados por pé diabético com infecção.

REFERÊNCIAS

- Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diab Complic*. 2014;28(5):632-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011>. PMID:24877985.
- Hadadi A, Omdeh Ghiasi H, Hajabdolbaghi M, Zandekarimi M, Hamidian R. Diabetic foot: infections and outcomes in iranian admitted patients. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(7):e11680. <http://dx.doi.org/10.5812/jjm.11680>. PMID:25368803.
- International Diabetes Federation – IDF. *IDF diabetes atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2017 [citado 2018 fev 2]. <http://www.diabetesatlas.org>
- Iversen MM, Tell GS, Riise T, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2193-9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0651>. PMID:19729524.
- Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003;26(2):491-4. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2.491>. PMID:12547887.
- International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF. *Guía práctica y específica para el tratamiento y la prevención del pie diabético (traducción español)*. Brussels: IWGDF; 2017 [citado 2018 fev 3]. <http://iwgdf.org/map-es/>
- Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk, stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59(1):34.e1-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>. PMID:24126108.
- Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, et al. Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(10):707-12. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.2967>. PMID:24129622.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):132-73. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis346>.
- Neves J, Matias R, Formiga A, et al. O pé diabético com infecção aguda: tratamento no Serviço de Urgência em Portugal. *Rev Port Cir*. 2013;27:19-36.
- Akhi MT, Ghotaslou R, Asgharzadeh M, et al. Bacterial etiology and antibiotic susceptibility pattern of diabetic foot infections in Tabriz, Iran. *GMS Hyg Infect Control*. 2015;10:1-6. PMID:25699225.
- Spicler A, Hurwitz BL, Armstrong DG, Lipsky BA. Microbiology of diabetic foot infections: from Luis Pasteur to 'crime scene investigation'. *BMC Med*. 2015;13:1-13. PMID:25563062.
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Supl 1):45-74. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2699>. PMID:26386266.
- Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(5):665-9. PMID:28507348.
- Sánchez-Sánchez M, Cruz-Pulido WL, Bladinieres-Cámara E, Alcalá-Durán R, Rivera-Sánchez G, Bocanegra-García V. bacterial prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of diabetic foot ulcers in the Northeast of Tamaulipas, Mexico. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(2):129-34. <http://dx.doi.org/10.1177/1534734617705254>. PMID:28682727.
- García-Morales E, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, Cecilia-Matilla A, García-Álvarez Y, Beneit-Montesinos JV. Surgical complications associated with primary closure in patients with diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v3i0.19000>. PMID:23050062.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Refere-se sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, de Programa de Controle de Infecções Hospitalares. *Diário Oficial da União*. 1998.
- Abreu KC, Motta EAP, Gonçalves GOL. Prevalência dos fatores de risco em pacientes com nefropatia diabética atendidos em um centro de referência em nefrologia do estado do Maranhão. *Rev Cienc Salud*. 2014;16:73-8.
- Akha O, Kashi Z, Makhloogh A. Correlation between amputation of diabetic foot and nephropathy. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4(1):27-31. PMID:20081301.
- Shojaiefard A, Khorgami Z, Larijani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2008;28(2):32-7. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-3930.43096>. PMID:19902045.
- Santos VP, Silveira DR, Caffaro RA. Risk factors for primary major amputation in diabetic patients. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(2):66-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802006000200004>. PMID:16878188.
- Ohki AV, Galvão RC, Marques CG, Santos VP, Junior VC, Caffaro RA. Perfil microbiológico nas infecções profundas do pé diabético. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2010;55:15-7.

23. Banu A, Hassan MMN, Rajkumar J, Srinivasa S. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: a prospective study. *Aus Med J.* 2015;8(9):280-5. PMID:26464584.
24. Oliveira AF, Oliveira H Fo. Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana no pé diabético infectado. *J Vasc Bras.* 2014;13(4):289-93. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0015>.
25. Brasileiro JL, Oliveira WTP, Monteiro LB, et al. Pé diabético: aspectos clínicos. *J Vasc Bras.* 2005;4:11-21.

Correspondência

Natália Anício Cardoso
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Rua Carmelita Prates da Silva, 1029 – Salgado Filho
CEP 30550-110 - Belo Horizonte (MG), Brasil
Tel.: (31) 98735-6274
E-mail: natyanicio@hotmail.com

Informações sobre os autores

NAC - Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
LLC - Doutora em Educação, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
CJM - Doutora, Bloomberg School of Public Health, Universidade Johns Hopkins.
RJP - Especialista em Cirurgia Vasculiar, HSPE-SP.
TPN - Doutor em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: NAC, LLC, RJP, TPN
Análise e interpretação dos dados: NAC, LLC, TPN, CJM
Coleta de dados: NAC
Redação do artigo: NAC, LLC, TPN
Revisão crítica do texto: LLC, TPN
Aprovação final do artigo*: NAC, LLC, CJM, RJP, TPN
Análise estatística: CJM
Responsabilidade geral pelo estudo: TPN

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.