

Principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético: uma revisão sistemática

Main risk factors for lower limb amputation in patients with diabetic foot: a systematic review

Principales factores de riesgo de amputación de miembros inferiores en pacientes con pie diabético: una revisión sistemática

Recebido: 10/06/2022 | Revisado: 17/06/2022 | Aceito: 18/06/2022 | Publicado: 30/06/2022

Emanuel de Freitas Correia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1146-2270>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: emanuelfreit@hotmail.com

Wályssa Cheiza Fernandes Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3647-1600>
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: walyssacfs@gmail.com

Bianca Priscila Vasconcelos da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0605-9102>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: enf.biancavasconcelos@gmail.com

Sabrina Laleska da Silva Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8459-4528>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: ssabrinlaleska@gmail.com

Beatriz Rejane da Costa Raposo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-837X>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: raposobeatriz460@gmail.com

Luciana Karla Lima de Queiroz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-5347>
Centro Universitário Brasileiro, Brasil
E-mail: lucianakarla933@gmail.com

Jaqueline Maria da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1434-7550>
Centro Universitário Brasileiro, Brasil
E-mail: Jaqueline20mariasilva@gmail.com

Adrielly de Oliveira Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9166-8430>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: adrielly.2019207310@unicap.br

Yasmim Lustosa Zaidan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-9704>
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil
E-mail: yasmimlzaidan5@gmail.com

José William Araújo do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: jwan@cin.ufpe.br

Resumo

Objetivo: Analisar os principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “limb amputation”, “secondary amputation”, “repeat amputation”, “diabetic foot” e “neuropathy”. Foram incluídos textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021; estudos que focaram nos fatores associados a amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético; estudos que incluíram pacientes diabéticos acima de 18 anos; estudos cujos fatores foram elencados por meio de dados estatísticos. **Resultados:** 12 artigos compuseram a amostra final desse estudo, com maior frequência de publicação em 2021 (n: 04). Grande parte das pesquisas utilizaram o estudo de coorte retrospectivo, apresentando nível de evidência moderado (III). Constatou-se que os principais fatores de risco associados estatisticamente a ocorrência de amputação

de membros inferiores em diabéticos foram: hipertensão (n: 06); neuropatia periférica (n: 06); doença renal crônica (n: 05); sexo masculino (n: 05); tabagismo (n: 05); idade acima dos 60 anos (n: 04); doença vascular periférica (n: 04); presença de amputação prévia, úlcera anterior ou deformidades nos pés (n: 04); tamanho da úlcera (n: 03); retinopatia diabética (n: 03). Conclusão: Verificou-se que diversos fatores podem estar envolvidos no aumento da prevalência de amputação de membros inferiores em pacientes diabéticos, desde a questões sociodemográficas, estilo de vida e a fatores relacionados a própria clínica do diabetes. São necessárias ações de prevenção e intervenção precoce que considerem a redução destes eventos.

Palavras-chave: Amputação; Extremidade inferior; Pé diabético.

Abstract

Objective: To analyze the main risk factors for lower limb amputation in patients with diabetic foot. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “limb amputation”, “secondary amputation”, “repeat amputation”, “diabetic foot” and “neuropathy”. Full texts, available in Portuguese, English or Spanish, published between January 2016 and December 2021 were included; studies that focused on factors associated with lower limb amputation in patients with diabetic foot; studies that included diabetic patients over 18 years of age; studies whose factors were listed using statistical data. **Results:** 12 articles made up the final sample of this study, with a higher frequency of publication in 2021 (n: 04). Most of the studies used the retrospective cohort study, with a moderate level of evidence (III). It was found that the main risk factors statistically associated with the occurrence of lower limb amputation in diabetics were: hypertension (n: 06); peripheral neuropathy (n: 06); chronic kidney disease (n: 05); male sex (n: 05); smoking (n: 05); age over 60 years (n: 04); peripheral vascular disease (n: 04); presence of previous amputation, previous ulcer or foot deformities (n: 04); ulcer size (n: 03); diabetic retinopathy (n: 03). **Conclusion:** It was found that several factors may be involved in the increase in the prevalence of lower limb amputation in diabetic patients, from sociodemographic issues, lifestyle and factors related to the diabetes clinic itself. Prevention and early intervention actions that consider the reduction of these events are necessary.

Keywords: Amputation; Lower extremity; Diabetic foot.

Resumen

Objetivo: Analizar los principales factores de riesgo de amputación de miembros inferiores en pacientes con pie diabético. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “limb amputation”, “secondary amputation”, “repeat amputation”, “diabetic foot” y “neuropathy”. Se incluyeron textos completos, disponibles en portugués, inglés o español, publicados entre enero de 2016 y diciembre de 2021; estudios que se centraron en los factores asociados a la amputación de miembros inferiores en pacientes con pie diabético; estudios que incluyeron pacientes diabéticos mayores de 18 años; estudios cuyos factores se enumeraron utilizando datos estadísticos. **Resultados:** 12 artículos conformaron la muestra final de este estudio, con mayor frecuencia de publicación en 2021 (n: 04). La mayoría de los estudios utilizaron el estudio de cohorte retrospectivo, con un nivel de evidencia moderado (III). Se encontró que los principales factores de riesgo asociados estadísticamente a la ocurrencia de amputación de miembros inferiores en diabéticos fueron: hipertensión arterial (n: 06); neuropatía periférica (n: 06); enfermedad renal crónica (n: 05); sexo masculino (n: 05); tabaquismo (n: 05); edad mayor de 60 años (n: 04); enfermedad vascular periférica (n: 04); presencia de amputación previa, úlcera previa o deformidades del pie (n: 04); tamaño de la úlcera (n: 03); retinopatía diabética (n: 03). **Conclusión:** Se encontró que varios factores pueden estar involucrados en el aumento de la prevalencia de amputación de miembros inferiores en pacientes diabéticos, desde cuestiones sociodemográficas, estilo de vida y factores relacionados con la propia clínica de diabetes. Son necesarias acciones de prevención e intervención temprana que contemplen la reducción de estos eventos.

Palabras clave: Amputación; Extremidad inferior; Pie diabético.

1. Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um dos problemas de saúde pública de maior ascensão mundialmente. Sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas, na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Dados do *Global Burden of Disease Study 2017*, avaliando a carga global, regional e nacional e a tendência do DM em 195 países, indicam que a prevalência global desta patologia em 2017 foi de aproximadamente 476 milhões. Este número deverá aumentar para 570 milhões em 2025 (Lin et al., 2020). No que diz respeito ao Brasil, estima-se que tenha uma população de 12,5 milhões de diabéticos, sendo classificado como um dos países com o maior número de diabéticos no mundo e uma carga financeira de US \$ 15,7 bilhões de dólares em 2017 com prevenção e tratamento (IDF, 2019).

A hiperglicemia crônica, associada ao DM mal controlado, provoca danos a vários órgãos e sistemas, induzindo

complicações crônicas do diabetes, com consequente incapacidade, redução da qualidade de vida e, em várias ocasiões, o óbito (Nascimento et al., 2020). Uma das complicações mais comuns do DM é o pé diabético. Trata-se de um termo clínico usado para descrever uma série de complicações nos membros inferiores, incluindo infecção, ulceração e gangrena, se destacando como a segunda complicação mais típica do DM após a doença cardiovascular (DCV) (Brasil, 2016).

A patogênese das úlceras de pé diabético (UPDs) é multifatorial. Uma tríade de neuropatia, trauma com infecção secundária e doença arterial oclusiva é responsável pela fisiopatologia das UPDs. A neuropatia periférica produz atrofia muscular intrínseca, levando a alterações anatômicas funcionais da formação do dedo em martelo e desenvolvimento de zonas de alta pressão na superfície plantar do pé nas cabeças dos metatarsos. Além disso, trauma repetitivo com caminhada, em conjunto com diminuição da sensibilidade e propriocepção, predispõe à lesão da pele por produzir atrofia e deslocamento das zonas protetoras de tecido adiposo plantar, levando à ulceração e infecção com proteção inadequada da pele ou calçado inadequado (Syafiril, 2018).

A falta de atenção aos cuidados com a pele, como a não utilização de cremes hidratantes ou o reconhecimento imediato de trauma dérmico pode levar à ulceração e ao desenvolvimento de uma infecção invasiva dos tecidos moles. Se não for tratada prontamente, a ruptura do tecido continuará, especialmente se o indivíduo continuar andando (Nascimento et al., 2019). O risco de ulceração aumenta dramaticamente (em 32 vezes) na presença de neuropatia, deformidade do pé ou amputação prévia de dedos. Eventualmente, os processos destrutivos de trauma e infecção penetram na fáscia profunda, permitindo que a infecção se estenda aos músculos do meio do pé, articulações e ao longo das bainhas dos tendões. A infecção é responsável por metade das grandes amputações de membros inferiores (acima ou abaixo do joelho) em diabéticos (Aumiller & Dollahite, 2015).

A síndrome do pé diabético pode resultar em amputação de membros inferiores, de tal modo que de acordo com o *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD), em 2016, cerca de 131 milhões de pessoas (1,8% da população global) tiveram complicações nos membros inferiores relacionadas ao DM, incluindo 6,8 milhões de amputações (Zhang et al., 2016). Deve-se notar que os casos de DM representam 60-70% de todas as amputações de membros inferiores (Dunbar et al., 2015).

As complicações dos membros inferiores relacionadas ao DM são um grande e crescente contribuinte para a carga de incapacidade em todo o mundo. A amputação de membros inferiores simultaneamente leva a um aumento nos custos relacionados à doença e a uma grande mudança na qualidade de vida e na função do paciente. Após a amputação, estes pacientes têm uma qualidade de vida diminuída em comparação com a população geral (Nascimento et al., 2019). Uma revisão de estudos da Índia indica que a prevalência de transtornos psiquiátricos nesse grupo de pacientes pode estar na faixa de 32% a 84%, incluindo taxas de depressão de 10,4% a 63% e transtorno de estresse pós-traumático de 3,3% a 56,3% (Sahu et al., 2016).

As amputações de membros inferiores também estão relacionadas à mortalidade pós-operatória significativa precoce e a longo prazo. Em um estudo nacional realizado na Nova Zelândia em indivíduos diagnosticados com DM, mais de 11% dos pacientes que sofreram amputação maior morreram em 30 dias, enquanto quase 18% morreram em 90 dias (Gurney et al., 2018).

Neste sentido, o conhecimento acerca dos fatores de risco para amputação na população de pacientes com UPDs pode ser útil. Considerando as razões supracitadas, é necessário ser capaz de identificar os fatores de risco modificáveis associados a amputação de membros inferiores em pacientes com UPDs, a fim de evitar ou retardar as consequências graves que podem surgir. Desta forma, este estudo objetivou analisar os principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* (PRISMA) (Page et al., 2021). A questão norteadora desta pesquisa incide em: “Quais os principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati & Lorusso (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 - *Nacional Institute of Medicine* (NIH-PubMed), *Scopus* e *Web of Science*, no período de abril a maio de 2022. 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): “*limb amputation*”, “*secondary amputation*”, “*repeat amputation*”, “*diabetic foot*” e “*neuropathy*”. 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, Recife (PE), Brasil, 2022.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (335)	(((limb amputation) OR (secondary amputation)) AND (diabetic foot))
Scopus (267)	((((limb amputation) OR (repeat amputation)) OR (secondary amputation)) AND (diabetic foot) OR (neuropathy))
Web of Science (129)	(((limb amputation) OR (repeat amputation)) AND (diabetic foot) OR (neuropathy))

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021; estudos que focaram nos fatores associados a amputação de membros inferiores em pacientes com UPDs; estudos que incluíram pacientes acima de 18 anos com DM tipo 1 e/ou 2; estudos cujos fatores foram elencados por meio de dados estatísticos.

Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), relatos de casos, estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa. Além disso, os estudos foram excluídos quando focados na análise de amputação de membros inferiores em não diabéticos (ou seja, relacionados a trauma, neoplasia ou vasculite) e amputações de membros superiores e aqueles que descreviam as características etiológicas ou microbianas de programas de cicatrização de feridas que visavam o gerenciamento de UPDs.

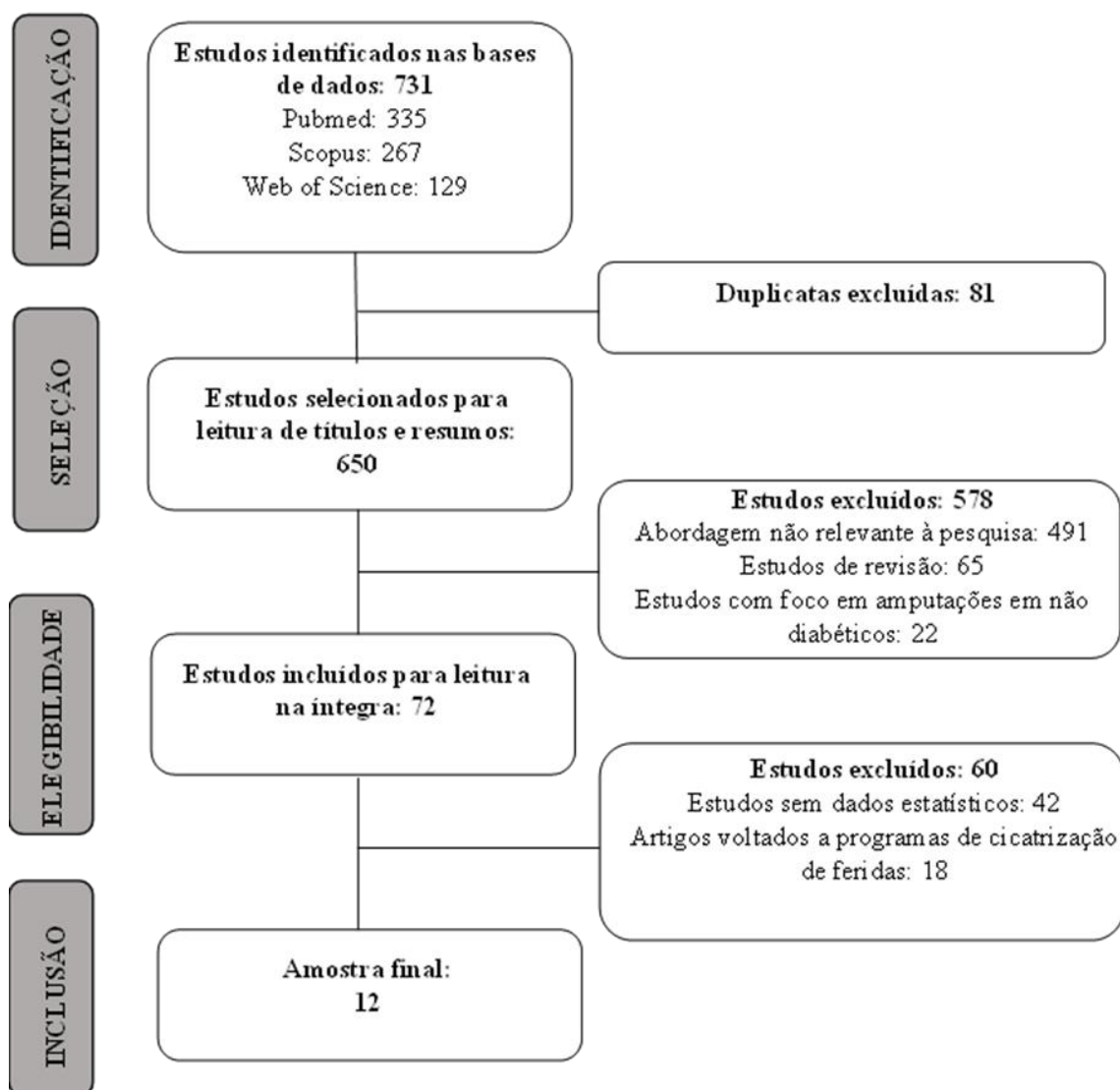
Salienta-se que para o propósito desta revisão, foram adotadas as definições da *International Standards Organization*. “Amputação” foi definida como a remoção cirúrgica de todo ou parte de um membro; “amputação índice” é uma primeira amputação ou amputação primária; “reamputação” foi definida como uma amputação subsequente. Quaisquer cirurgias de tecidos moles, como reoperação, desbridamento, cirurgias de revascularização ou fechamento secundário de feridas, não são consideradas amputação ou reamputação (ISO, 2014).

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento 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 e

base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência) e principais resultados (número de participante dos estudos, porcentagem de amputações, idade média dos amputados e fatores associados a amputação).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 731 artigos. Os estudos duplicados (81) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 650 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 491 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 65 estudos de revisão e 22 estudos com foco em amputações em pacientes que não tinham DM. Sendo assim, 72 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 42 foram excluídas por não trazerem associações estatísticas nos resultados e 18 foram excluídas por serem estudos voltados a programas de cicatrização de feridas. Desta forma, 12 artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo, Recife (PE), Brasil, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se 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).

3. Resultados

Do total de 12 artigos analisados, observa-se, no Quadro 2, maior frequência de publicação em 2021 (n: 04) e maior produção da Austrália (n: 02). Em relação aos Qualis dos periódicos da amostra, 10 estudos são classificados entre A1 a A4 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, a Diabetologia apresentou o JCR mais elevado (10.122). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que grande parte utilizou o estudo de coorte retrospectivo (n: 06), caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência moderado (III), mediante a classificação utilizada para análise.

Quadro 2: Caracterização dos artigos da amostra final, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Mantovani et al. 2016	Brasil	Diabetes & Metabolic Syndrome-Clinical Research & Reviews (A3 – 2.462)	Transversal (VI)	Avaliar a relação entre amputação e fatores de risco em pessoas com diabetes mellitus.
02	Maylar et al. 2016	Alemanha	Journal of Diabetes and its Complications (A4 - 2.852)	Caso-controle (III)	Determinar o resultado contemporâneo agudo e a longo prazo de pacientes com doença arterial periférica e síndrome do pé diabético na Alemanha.
03	Rodrigues et al. 2016	Austrália	Journal of Diabetes Research (A3 - 4.011)	Coorte retrospectiva (III)	Avaliar a prevalência e os fatores de risco para amputação de membros inferiores em uma clínica especializada em pé.
04	Lazzarini et al. 2017	Austrália	Journal of Diabetes Research (A3 - 4.011)	Coorte retrospectiva (III)	Investigar a prevalência e os fatores independentemente associados a complicações nos pés em uma população representativa de pacientes internados.
05	Arambewela et al. 2018	Sri Lanka	Journal of Diabetes Research (A3 - 4.011)	Transversal unicêntrico (VI)	Determinar a prevalência de complicações macro e microvasculares, seus fatores de risco e fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes com DM tipo 2.
06	Shatnawi et al. 2018	Jordânia	Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy (A1 - 3.168)	Coorte retrospectiva (III)	Determinar os fatores de risco de grandes amputações de membros inferiores em pacientes diabéticos tipo 2.
07	Atosona & Larbie, 2019	Gana	Journal of Diabetes Research (A3 - 4.011)	Transversal multicêntrico (VI)	Examinar a prevalência e os determinantes de úlceras do pé diabético e amputações de membros inferiores em três hospitais terciários selecionados em Gana.
08	Mtshali & Mahomed, 2020	África do Sul	Plos One (A1 - 3.240)	Coorte retrospectiva (III)	Determinar a incidência e os fatores relacionados ao paciente relacionados a amputações relacionadas ao diabetes.
09	Chaudhary et al. 2021	Índia	Wound management & prevention (0.698)	Observacional prospectivo (VI)	Examinar variáveis que afetam a taxa de amputação de membros inferiores em pacientes com diabetes e úlceras de pé infectadas.
10	Ammar et al., 2021	Paquistão	Journal of the Pakistan Medical Association (0.781)	Transversal analítico (VI)	Avaliar os fatores de risco para amputações de membros inferiores em pacientes diabéticos com úlceras nos pés.
11	Kaneko et al. 2021	Japão	Journal of foot and ankle research (A4 - 2.303)	Coorte retrospectiva (III)	Determinar as taxas e fatores de risco para amputações de membros inferiores em japoneses.
12	Hallström et al. 2021	Suécia	Diabetologia (A1 - 10.122)	Coorte retrospectiva (III)	Estudar a incidência ao longo do tempo de amputações de membros inferiores e determinar as variáveis associadas ao aumento do risco de amputações em pessoas com diabetes tipo 1.

Nota: *NE - Nível de evidência. Fonte: Dados obtidos no estudo.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 87.874 pacientes com DM foram investigados, apresentando uma taxa média de amputação de 13,3%, variando entre 0,09% a 31,9%. Referente à idade média dos participantes dos estudos, verificou-se que os diabéticos com amputações em membros

inferiores apresentaram uma idade média de 57,1 anos, variando entre 32,5 a 69,9 anos.

Constatou-se que os principais fatores de risco associados estatisticamente a ocorrência de amputação de membros inferiores em diabéticos foram: hipertensão (n: 06); neuropatia periférica (n: 06); doença renal crônica (n: 05); sexo masculino (n: 05); tabagismo (n: 05); idade acima dos 60 anos (n: 04); doença vascular periférica (n: 04); presença de amputação prévia, úlcera anterior ou deformidades nos pés (n: 04); tamanho da úlcera (n: 03); retinopatia diabética (n: 03). Ressalta-se que a maior razão de chance identificada se refere a presença de úlcera anterior nos pés, com uma razão de aproximadamente 30 vezes em ocorrer amputação do membro inferior na presença desse fator (estudo ID04). Outros fatores foram citados em menor prevalência e associação estatística, tais como dislipidemia, uso de insulina, HbA1c elevada, osteomielite e presença de depressão nos pacientes diabéticos.

Quadro 3: Análise dos fatores associados a amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Amostra	% amputação	Idade média	Fatores associados a amputação
01	165	12,7	65,73	• Tamanho da úlcera: $p \geq 0,001$; tabagismo: $p = 0,007$; doença vascular periférica: $p = 0,278$; neuropatia periférica: $p = 0,748$; uso de insulina: $p = 0,200$.
02	6.996	31,9	69,9	• Hipertensão: $p = 0,001$; idade: $p = 0,001$; sexo masculino: $p = 0,001$; tabagismo: $p = 0,001$; doença renal crônica/ diálise: $p = 0,001$.
03	129	34,1	63,4	• Hipertensão: $p = 0,41$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,60; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,50-5,43); sexo masculino: $p = 0,53$ ($^{\circ}\text{OR}$: 0,80; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,37-1,66); tabagismo: $p = 0,49$ ($^{\circ}\text{OR}$: 0,80; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,37-1,60); doença vascular periférica: $p = 0,04$ ($^{\circ}\text{OR}$: 2,60; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,03-6,55); neuropatia periférica: $p = 0,03$ ($^{\circ}\text{OR}$: 3,30; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,05-10,26); doença renal crônica/ diálise: $p = 0,27$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,50; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,72-3,16); osteomielite: $p = 0,00$ ($^{\circ}\text{OR}$: 3,90; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,54-10,07); dislipidemia: $p = 0,04$ ($^{\circ}\text{OR}$: 3,40; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,94-12,38); retinopatia: $p = 0,00$ ($^{\circ}\text{OR}$: 4,40; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,99-9,59); depressão: $p = 0,05$ ($^{\circ}\text{OR}$: 2,20; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,98-5,10).
04	172	–	62,0	• Hipertensão: $p = 0,022$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,18; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,73-1,93); acidente vascular encefálico: $p = 0,002$ ($^{\circ}\text{OR}$: 3,52; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,59-7,97); idade avançada: $p = 0,006$ ($^{\circ}\text{OR}$: 2,38; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,86-6,55); sexo masculino: $p = 0,400$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,38; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,65-2,95); tabagismo: $p = 0,501$ ($^{\circ}\text{OR}$: 0,66; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,20-2,22); neuropatia periférica: $p = 0,001$ ($^{\circ}\text{OR}$: 10,65; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 4,62-24,56); doença renal crônica/ diálise: $p < 0,001$ ($^{\circ}\text{OR}$: 4,62; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 2,12-10,08); úlcera anterior do pé: $p < 0,001$ ($^{\circ}\text{OR}$: 30,33; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 13,20-69,72); deformidade do pé $p < 0,001$ ($^{\circ}\text{OR}$: 7,27; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 3,17-16,66).
05	3.000	1,3	58,3	• Hipertensão: $p = 0,77$; tamanho da úlcera: $p = 0,001$; idade: $p = 0,01$; sexo masculino: $p = 0,001$; doença arterial periférica: $p = 0,36$; neuropatia periférica: $p = 0,001$; duração do DM: $p = 0,03$; mau controle glicêmico: $p = 0,04$.
06	225	26,4	–	• Hipertensão: $p = 0,04$; tamanho da úlcera: $p = 0,20$; idade: $p = 0,5$; sexo masculino: $p = 0,70$; tabagismo: $p = 0,30$; neuropatia periférica: $p = 0,20$; doença renal crônica/ diálise: $p = 0,001$; duração do DM: $p = 0,001$; mau controle glicêmico: $p = 0,002$; doença cardiovascular: $p = 0,01$.
07	100	3,0	53,8	• Deformidades no pé: $p = 0,043$; retinopatia: $p = 0,119$; amputação prévia: $p = 0,116$; úlcera anterior do pé: $p = 0,444$.
08	13.495	2,0	60,9	• Sexo feminino: $p = 0,02$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,76; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,12-2,84); diabetes não insulínica: $p = 0,04$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,60; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,99-2,68); neuropatia periférica: $p = 0,58$ ($^{\circ}\text{OR}$: 0,58; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,16-2,07); retinopatia: $p = 0,29$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,48; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,72-1,97).
09	81	21	54,5	• Elevado escore de perfusão, extensão, profundidade, infecção e sensação: $p = 0,005$; HbA1c elevada: $p = 0,049$; presença de crescimento na cultura da ferida: $p = 0,016$; sensibilidade da cultura ao beta-lactâmico: $p = 0,012$; doença arterial periférica: $p < 0,001$; sexo masculino: $p = 0,02$.
10	135	–	–	• Infecção local da ferida: $p < 0,05$; aumento da contagem total de leucócitos e características ósseas de osteomielite: $p < 0,05$.
11	17.288	0,09	50,2	• Idade acima de 60 anos: $p = 0,01$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,09; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,02-1,16); HbA1c elevada: $p < 0,01$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,46; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,17-1,81).
12	46.088	3,3	32,5	• Hipertensão: $p < 0,0001$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,24; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,21-1,26); doença renal crônica: $p < 0,0001$ ($^{\circ}\text{OR}$: 1,28; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 1,24-1,33); obesidade: $p = 0,018$ ($^{\circ}\text{OR}$: 0,92; $^{\circ}\text{IC95\%}$: 0,86-0,99).

Notas: $^{\circ}\text{IC95\%}$ - Intervalo de confiança de 95%; $^{\circ}\text{OR}$ - Odds Ratio (Razão de probabilidade). Fonte: Dados obtidos no estudo.

4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito dos principais fatores associados a amputação de membros inferiores em pacientes com DM, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. Deve-se enfatizar que, geralmente, a incidência de amputação de membros inferiores por todos os motivos nos países é variável. O número de amputações em cada país depende de muitos fatores, ou seja, financiamento total para cuidados de saúde, disponibilidade de clínicas especializadas e tratamento altamente especializado, serviços dedicados a feridas e prestação de serviços de cuidados com os pés, nível educacional e renda de paciente (Santos et al., 2015).

Verificou-se que complicações cardiovasculares como a doença arterial periférica (DAP), foram as mais prevalentes nos estudos analisados, quanto ao aumento das chances de ocorrência de amputação dos membros inferiores nos pacientes diabéticos (Mantovani et al. 2016; Maylar et al. 2016; Lazzarini et al. 2017; Chaudhary et al. 2021). A DAP é conhecida por ser um fator de risco que afeta a amputação do pé diabético. A DAP com maior gravidade está associada a uma prevalência 20 vezes maior de amputação em pacientes com DM. O fluxo sanguíneo adequado é essencial para a cicatrização e combate de infecções graves que envolvem o pé diabético. Portanto, a triagem adequada da DAP e os cuidados vasculares, especialmente em pacientes com diabetes, são importantes para reduzir o risco de amputação (Kolossváry et al., 2017).

A neuropatia periférica, outro fator de risco de grande proporção identificado nos estudos analisados nos resultados, leva à perda da sensação protetora, dobrando a probabilidade de desenvolver uma úlcera no pé e triplicando o risco de amputação de membros inferiores. A perda da sensação protetora devido à neuropatia periférica também está associada à perda do reflexo do tornozelo e da musculatura da perna e do pé, resultando em uma batida do pé que faz com que o mesmo suporte trauma excessivo e repetido durante a caminhada. O simples ato de andar em um pé insensível pode resultar em danos à pele, levando a um ferimento (Margolis et al., 2013).

Ainda à luz dos resultados, observou-se que a presença de úlcera anterior nos pés foi o fator de maior apresentação estatística identificado nos estudos analisados (Lazzarini et al. 2017; Atosona & Larbie, 2019). A literatura científica aponta que 20% a 58% dos pacientes desenvolvem outra úlcera dentro de um ano após a cicatrização da ferida. Nessa revisão, verificou-se que esses pacientes recorrentes com úlceras nos pés tiveram uma taxa de amputação quase 30 vezes maior do que os pacientes com úlceras nos pés pela primeira vez.

A recorrência destas úlceras sugere que os fatores que a levam a existir ainda persistem. Sem intervenções sustentadas e eficazes, esses fatores podem levar à progressão destas lesões e eventualmente, à perda irreversível do membro. Portanto, para pacientes com úlceras repetidas nos pés, é necessário identificar os fatores relevantes que podem levar à sua recorrência e adotar medidas eficazes para evitar a recorrência e sua progressão, o que pode salvar os membros dos pacientes (Mishra et al., 2017).

Nesta revisão, a população masculina diabética exibiu um risco bem maior de amputação dos membros inferiores em comparação com as mulheres, mas a razão para a diferença não é clara (Maylar et al. 2016; Rodrigues et al. 2016; Lazzarini et al. 2017; Arambewela et al. 2018; Shatnawi et al. 2018; Chaudhary et al. 2021). Uma explicação para a correlação entre o sexo masculino e a incidência de amputação pode ser o nível inferior de cuidados com os pés entre os pacientes deste sexo em comparação com as pacientes do sexo feminino; os homens não veem seus pés com tanta frequência quanto as mulheres e podem consultar um profissional de saúde mais tardiamente do que as mulheres no caso de qualquer problema nos pés (Keogh, 2015).

As mulheres geralmente são mais motivadas a cuidar de sua saúde do que os homens, de tal modo que a literatura sugere fortemente que homens e mulheres diferem em suas respostas à dor da seguinte forma: as respostas à dor são mais variáveis entre as mulheres do que os homens com maior sensibilidade à dor e muitas doenças dolorosas comumente relatadas entre as mulheres. Além disso, os papéis dos homens na sociedade e na família podem fazer com que eles ignorem pequenas

alterações nas lesões nos pés. Portanto, os homens podem descobrir a gravidade das úlceras nos pés mais tarde do que as mulheres, o que pode afetar o resultado das UPDs (Keogh, 2015).

Além desses fatores de risco abordados, tem sido amplamente reconhecido que o tabagismo é o principal fator para doença arterial periférica, doença cardiovascular e mortalidade total na população em geral. No entanto, a relação causal direta entre uso de tabaco e ulceração ou amputação do pé permanece controversa (Liu et al., 2018). Os estudos relevantes incluídos nesta revisão sistemática consideraram apenas os efeitos do histórico de tabagismo na amputação, mas não registraram estatísticas detalhadas da frequência de tabagismo, quantidade de fumo, duração do tabagismo ou tipos de tabaco (Mantovani et al. 2016; Maylar et al. 2016; Rodrigues et al. 2016; Lazzarini et al. 2017; Shatnawi et al. 2018).

Uma combinação de monóxido de carbono e hemoglobina produz carboxiemoglobina, que causa um declínio na capacidade de transporte de oxigênio do sangue. A diminuição da capacidade de transporte de oxigênio resulta em hipóxia tecidual em diferentes órgãos e, posteriormente, leva ao arterioespasmo. A hipóxia crônica é responsável pela eritrocitose compensatória, resultando em aumento da viscosidade do sangue e diminuição da perfusão tecidual. Esses fatores são prejudiciais para a cicatrização das UPDs, podendo aumentar o risco de amputação do pé diabético (Liu et al., 2018; Xia et al., 2019). Neste sentido, os resultados deste estudo sugerem que a história de tabagismo é um fator de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com UPDs; assim, estes pacientes podem se beneficiar da cessação estrita do tabagismo.

Verifica-se ainda que alguns estudos incluídos nesta revisão categorizaram a idade avançada como um fator de risco importante para a ocorrência da amputação dos membros inferiores em diabéticos (Maylar et al. 2016; Lazzarini et al. 2017; Arambewela et al. 2018; Shatnawi et al. 2018; Kaneko et al. 2021). O aumento da idade mostrou causar um risco aumentado de angiopatia. Pessoas com mais de 40 anos parecem estar em risco de desenvolver esta condição. Jeffcoate et al. (2018) relataram que em idosos, a cicatrização de feridas em pacientes com UPDs foi mais difícil. Esse achado pode ter sido causado por uma piora da função vascular à medida que as pessoas envelhecem, de modo que na velhice, a infecção ocorre em uma taxa maior do que em idades jovens (Shabani Varaki et al., 2018).

Nesta perspectiva, o conhecimento destes fatores de risco é de suma importância na prevenção de amputação de membros inferiores nos pacientes diabéticos. Destaca-se que o gerenciamento das UPDs requer uma abordagem multidisciplinar colaborativa que pode envolver um profissional de saúde da Atenção Primária, endocrinologista, cirurgião vascular, enfermeiro estomaterapeuta e um podólogo. Os princípios de gestão incluem otimização do controle glicêmico, monitoramento de complicações microvasculares, educação sobre calçados apropriados, cuidados adequados de feridas e tratamento de infecções bacterianas e multirresistentes e, quando necessário, terapia de revascularização (Nascimento et al., 2019).

5. Conclusão

Verificou-se que diversos fatores podem estar envolvidos no aumento da prevalência de amputação de membros inferiores em pacientes diabéticos, desde as questões sociodemográficas como sexo e idade, como os fatores de estilo de vida como tabagismo e os fatores relacionados à própria clínica do DM, como doenças cardiovasculares, neuropatia periférica, gravidade da úlcera e a presença anterior da própria lesão ou de outras amputações.

Desta forma, detecção precoce de complicações do pé diabético, incluindo a neuropatia periférica, é essencial na prevenção de amputações de membros inferiores, que tem consequências terríveis na qualidade de vida dos pacientes diabéticos e impõe altas demandas financeiras aos sistemas nacionais de saúde em todo o mundo.

Referências

- Ammar, A. S., Khalid, R., Malik, U., Zeb, M., Abbas, H. M. & Khattak, S. B. (2021). Predictors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers presenting to a tertiary care hospital of Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 71(9), 2163-2166.
- Arambewela, M. H., Somasundaram, N. P., Jayasekara, H. B. P. R., Kumbukage, M. P., Jayasena, P. M. S., Chandrasekara, C. M. P. H., et al. (2018). Prevalence of chronic complications, their risk factors, and the cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes attending the diabetic clinic at a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Diabetes Res.* 2018, 4504287.
- Atosona, A. & Larbie, C. (2019). Prevalence and Determinants of Diabetic Foot Ulcers and Lower Extremity Amputations in Three Selected Tertiary Hospitals in Ghana. *J Diabetes Res.* 2019, 7132861.
- Aumiller, W. D. & Dollahite, H. A. (2015). Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers. *JAAPA.* 28(5), 28-34.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *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. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (2016). *Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica.* Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual_do_pe_diabetico.pdf
- Chaudhary, N., Huda, F., Roshan, R., Basu, S., Rajput, D. & Singh, S. K. (2021). Lower Limb Amputation Rates in Patients With Diabetes and an Infected Foot Ulcer: A Prospective Observational Study. *Wound Manag Prev.* 67(7), 22-30.
- Dunbar, G. L., Hellenberg, D. A. & Levitt, N. S. (2015). Diabetes mellitus and non-traumatic lower extremity amputations in four public sector hospitals in Cape Town, South Africa, during 2009 and 2010. *SAMJ, S. African Medical Journal.* 105, 1053–1056.
- Gurney, J. K., Stanley, J., Rumball-Smith, J., York, S. & Sarfati, D. (2018). Postoperative death after lower-limb amputation in a national prevalent cohort of patients with diabetes. *Diabetes Care.* 41(6), 1204–1211.
- Hallström, S., Svensson, A. M., Pivodic, A., Ólafsdóttir, A. F., Londahl, M., Wedel, H., et al. (2021). Risk factors and incidence over time for lower extremity amputations in people with type 1 diabetes: an observational cohort study of 46,088 patients from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabetologia.* 64(12), 2751-2761.
- International Diabetes Federation (IDF). (2019). *IDF Diabetes Atlas.* Ninth edition. Bruselas, Bélgica: IDF. https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
- International Standards Organization (ISO). (2014). Prosthetics and orthotics - Vocabulary. Part 4: Terms relating to limb amputation. 8549-8554. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8549:-4:ed-1:v1:en>
- Jeffcoate, W. J., Vileikyte, L., Boyko, E. J., Armstrong, D. G. & Boulton, A. J. M. (2018). Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 41, 645-652.
- Kaneko, M., Fujihara, K., Harada, M. Y., Osawa, T., Yamamoto, M., Kitazawa, M., et al. (2021). Rates and risk factors for amputation in people with diabetes in Japan: a historical cohort study using a nationwide claims database. *J Foot Ankle Res.* 14(1), 29.
- Keogh, E. (2015). Men, masculinity, and pain. *Pain.* 156(12), 2408–2412.
- Kolossvary, E., Farkas, K., Colgan, M. P., Edmonds, M., Fitzgerald, H. P., Fox, M., et al. (2017). “No more amputations”: a complex scientific problem and a challenge for effective preventive strategy implementation on vascular field. *Int Angiol.* 36(2), 107–115.
- Lazzarini, P. A., Hurn, S. E., Kuys, S. S., Kamp, M. C., Ng, V., Thomas, C., et al. (2017). Foot complications in a representative Australian inpatient population. *J Diabetes Res,* 2017.
- Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., et al. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 10(1), 14790.
- Liu, M., Zhang, W., Yan, Z. & Yuan, X. (2018). Smoking increases the risk of diabetic foot amputation: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 15(2). 1680–1685.
- Malyar, N.M., Freisinger, E., Meyborg, M., Lueders, F., Gebauer, K., Reinecke, H., et al. (2016). Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complicat.* 30(6), 1117-1122.
- Mantovani, A. M., Fregonesi, C. E. P. T., Palma, M. R., Ribeiro, F. E., Fernandes, R. A. & Christofaro, D. G. D. (2016). Relationship between amputation and risk factors in individuals with diabetes mellitus: a study with Brazilian patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome-Clinical Research & Reviews.* 11(1), 47-50.
- Margolis, D. J., Gupta, J., Thom, S. R., Townsend, R. R., Kanetsky, P. A., Hoffstad, O., et al. (2013). Diabetes, lower extremity amputation, loss of protective sensation, and neuronal nitric oxide synthase associated protein in the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Wound Repair Regen.* 21, 17-24
- Mishra, S. C., Chhatbar, K. C., Kashikar, A. & Mehndiratta, A. (2017). Diabetic foot. *BMJ.* 359.
- Mtshali, S. & Mahomed, O. (2020). Patient-level predictors of diabetes-related lower extremity amputations at a quaternary hospital in South Africa. *PLoS One.* 15(10), e0240588.
- Nascimento, J. W. A., Jesus, S. B., Silva, E. C. S., Ferreira Júnior, M. L. & Miranda, A. P. (2019). Neuropatia do pé diabético em usuários de uma unidade de saúde da família. *Rev Nursing,* 22(256), 3165-3168.

- Nascimento, J. W. A., Silva, E. C. S., Ferreira Junior, M. L. & Jesus, S. B. (2019). Construção e validação de um manual de detecção do pé diabético para atenção primária. *Enferm. Foco*. 10(6), 85-91.
- Nascimento, J. W. A., Silva, E. C. S., Roque, G. S. L., Ferreira Júnior, M. L. & Jesus, S. B. (2020). Correlation between the type of footwear with physical changes in diabetic. *Rev Enferm UFPI*. 9, e10189.
- Nascimento, J. W. A., Santos, R. S., Santos, T. M. R., Silva, A. L. B., Rodrigues, L. D. C., Silva, V. W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res.* 11(7), 48924-48928.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372:n71.
- Pati, D. & Lorusso, L. N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD*. 11(1), 15-30.
- Rodrigues, B. T., Vangaveti, V. N. & Malabu, U. H. (2016). Prevalence and risk factors for diabetic lower limb amputation: a clinic-based case control study. *J Diabetes Res*. 2016, 5941957.
- Sahu, A., Sagar, R., Sarkar, S. & Sagar, S. (2016). Psychological effects of amputation: a review of studies from India. *Industrial Psychiatry Journal*. 25(1), 4-10.
- Santos, I. C. R. V., Carvalho, E. F., Souza, W. V. & Albuquerque, E. C. (2015). Factors associated with diabetic foot amputations. *Jornal Vascular Brasileiro*. 14(1), 37-45.
- Shabani Varaki, E., Gargiulo, G. D., Penkala, S. & Breen, P. P. (2018). Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online*. 17, 61.
- Shatnawi, N. J., Al-Zoubi, N. A., Hawamdeh, H. M., Khader, Y. S., Garaibeh, K. & Heis, H. A. (2018). Predictors of major lower limb amputation in type 2 diabetic patients referred for hospital care with diabetic foot syndrome. *Diabetes, Metab Syndrome Obes Targets Ther*. 11, 313-319.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B. M. & Williamson, K. M. (2010). Evidence-based practice: step by step. *Am J Nurs*; 110(5), 41-47.
- Syafril, S. (2018). Pathophysiology diabetic foot ulcer. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 125, 012161.
- Xia, N., Morteza, A., Yang, F., Cao, H. & Wang, A. (2019). Review of the role of cigarette smoking in diabetic foot. *Journal of Diabetes Investigation*. 10(2), 202-215.
- Zhang, Y., Lazzarini, P. A., McPhail, S. M., van Netten, J. J., Armstrong, D. G. & Pacella, R. E. (2020). Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 43(5), 964-974.