

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à
Oftalmologia

NATÁLIA ANÍCIO CARDOSO

Associação do perfil microbiológico com os graus de infecção e os estágios de risco da Classificação *Wound, Ischemia, and foot Infection* (WIFI), amputação e óbito em pacientes internados devido à úlcera infectada do pé diabético

Belo Horizonte
2020

NATÁLIA ANÍCIO CARDOSO

Associação do perfil microbiológico com os graus de infecção e os estágios de risco da Classificação *Wound, Ischemia, and foot Infection* (WIFI), amputação e óbito em pacientes internados devido à úlcera infectada do pé diabético

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro.

Coorientadoras: Prof^a. Dr^a. Lígia de Loiola Cisneros e Prof^a. Dr^a. Helena Duani.

Belo Horizonte

2020

Cardoso, Natália Anício.
C268a Associação do perfil microbiológico com os graus de infecção e os estágios de risco da Classificação Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI), amputação e óbito em pacientes internados devido à úlcera infectada do pé diabético [manuscrito]. / Natália Anício Cardoso. - - Belo Horizonte: 2020.
94f.: il.
Orientador (a): Túlio Pinho Navarro.
Coorientador (a): Lígia de Lóiola Cisneros; Helena Duani.
Área de concentração: Cicatrização.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pé Diabético. 2. Infecção dos Ferimentos. 3. Microbiologia. 4. Amputação. 5. Mortalidade. 6. Dissertação Acadêmica. I. Navarro, Túlio Pinho. II. Cisneros, Lígia de Lóiola. III. Duani, Helena. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: QW 70

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA
FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO COM OS GRAUS DE INFECÇÃO E OS ESTÁGIOS DE RISCO DA CLASSIFICAÇÃO WOUND, ISCHEMIA, AND FOOT INFECTION (WIFI), AMPUTAÇÃO E ÓBITO EM PACIENTES INTERNADOS DEVIDO À ÚLCERA INFECTADA DO PÉ DIABÉTICO

NATÁLIA ANÍCIO CARDOSO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia trinta de outubro de dois mil e vinte, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

FERNANDA FRAGA CAMPOS
UFMG

ROBERTO SACLOTTO
INSTITUTO DOS SERVIDORES DO ESTADO DE SÃO PAULO

SIMONE GONCALVES DOS SANTOS
UFMG

RAFAEL CALVÃO BARBUTO
UFMG

ENIO ROBERTO PIETRA PEDROSO
UFMG

LIGIA DE LOIOLA CISNEROS - Coorientadora
UFMG

HELENA DUANI - Coorientadora
UFMG

TÚLIO PINHO NAVARRO - Orientador
UFMG

Belo Horizonte, 30 de outubro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por Simone Gonçalves dos Santos, Professora do Magistério Superior, em 03/11/2020, às 11:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Túlio Pinho Navarro, Professor do Magistério Superior, em 03/11/2020, às 12:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernanda Fraga Campos, Usuário Externo, em 03/11/2020, às 16:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Enio Roberto Pietra Pedrosa, Presidente de comissão, em 03/11/2020, às 16:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Ligia de Loliola Cisneros, Membro, em 10/11/2020, às 10:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Helena Duani, Professora do Magistério Superior, em 11/11/2020, às 06:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Rafael Calvão Barbuto, Professor do Magistério Superior, em 30/11/2020, às 16:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Roberto Saclotto, Usuário Externo, em 10/12/2020, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0 informando o código verificador 0250602 e o código CRC 9F0DBA6B.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia: Prof^a.
Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia: Prof.
Túlio Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Prof. Flávio Barbosa
Nunes

A Deus.

**A meus pais,
Dilson e Maria de Lourdes.**

**Ao meu marido,
Bernardo.**

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e chefe do Serviço de Cirurgia Vasculuar do Hospital Risoleta Tolentino Neves, Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro, pelo incentivo, confiança e experiência.

À minha coorientadora e docente do Departamento de Fisioterapia da UFMG, Prof^a. Dr^a. Lígia de Loiola Cisneros, pela amizade, ensinamentos e apoio.

À minha coorientadora e docente do Departamento de Clínica Médica da UFMG, Prof^a. Dr^a. Helena Duani, pelo conhecimento e disponibilidade.

À Prof^a. Dr^a. Carla Jorge Machado, docente do Departamento de Medicina Preventiva e Social, responsável pela análise estatística deste estudo, por toda a colaboração.

Aos membros do Serviço de Cirurgia Vasculuar do Hospital Risoleta Tolentino Neves, em especial aos médicos residentes e à enfermeira Alessandra Rocha Luz, pela parceria.

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo, tornando-o possível.

A todos os amigos e familiares que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste projeto.

“A sabedoria dos homens é proporcional não à sua experiência, mas à sua capacidade de adquirir experiência”.

George Bernard Shaw.

RESUMO

Introdução: infecção, isquemia e úlcera são os três fatores que levam à amputação do membro inferior. Entretanto, mais da metade das amputações em pacientes com diabetes *mellitus* é atribuída à infecção. A Classificação *Wound, Ischemia, and foot Infection* (WIFI) estratifica esses três fatores em graus de gravidade para permitir orientar prioridades terapêuticas nesses pacientes. **Objetivo:** avaliar a associação entre microrganismos isolados com os graus de infecção e os estágios de risco de amputação da Classificação WIFI, amputação maior e óbito em pacientes com diabetes *mellitus* hospitalizados devido à úlcera infectada no pé. **Método:** estudo coorte prospectivo em pacientes com diabetes *mellitus* com úlcera infectada no pé. Os pacientes foram estratificados pela Classificação WIFI para úlcera, isquemia e infecção em quatro graus: grau 0 (ausência), grau 1 (leve), grau 2 (moderado) e grau 3 (grave) e para estágios de risco de amputação em muito baixo (estágio 1), baixo (estágio 2), moderado (estágio 3) e alto (estágio 4). Para a análise estatística foi realizada regressão logística univariada com nível de significância de 5%. **Resultados:** foram estudados 98 participantes, totalizando 100 úlceras infectadas localizadas no pé, no período entre fevereiro de 2017 a março de 2019. A média de idade foi 60,8 anos (desvio-padrão - DP 11,3), sendo 68,4% homens. Observou-se que 35,0%, 60,0% e 5,0% dos membros apresentaram infecção graus 1, 2 e 3, respectivamente. Os estágios de risco de amputação foram 15,0% muito baixo, 18,0% baixo, 33,0% moderado e 34,0% alto. A espécie microbiana mais isolada foi *Staphylococcus aureus* (23,3%). *Proteus mirabilis* (Odds ratio - OR 0,1; intervalo de confiança - IC 95% 0,1-0,6; p=0,013), *Klebsiella pneumoniae* (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,9; p=0,039) e *Enterobacter aerogenes* (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,9; p=0,039) associaram-se com infecção grau 3 (em comparação ao grau 2). Bactérias resistentes à carbapenêmicos associaram-se com infecção grau 1 (em comparação ao grau 2) (OR 3,6; IC 95% 1,1-11,4; p=0,028) e com infecção grau 3 (em comparação ao grau 2) (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,9; p=0,036). Com relação aos estágios de risco de amputação, *Enterococcus faecalis* associou-se com risco muito baixo [em comparação ao risco moderado (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,5; p=0,004) e em comparação ao risco alto (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,6; p=0,006)] e também com risco baixo (em comparação ao risco moderado) (OR 0,2; IC 95% 0,1-0,9; p=0,049). Bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração associaram-se com risco muito baixo (em comparação ao risco moderado) (OR 0,2; IC 95% 0,1-0,9; p=0,049). *Enterobacter aerogenes* associou-se ao óbito intra-hospitalar (OR 65; IC 95% 4,0-104,6; p=0,003). Nenhum microrganismo associou-se a amputação. **Conclusão:** *Staphylococcus aureus* foi a bactéria mais prevalente, porém não se associou aos graus de infecção nem aos estágios de risco. Houve associação de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes* com infecções graves; e de bactérias resistentes à carbapenêmicos com infecções leves e graves. *Enterococcus faecalis* e bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração associaram-se com estágios de risco mais baixos. *Enterobacter aerogenes* associou-se ao óbito. Não se observou associação de microrganismos com amputação.

Palavras-chave: Pé diabético. Infecção dos ferimentos. Microbiologia. Amputação. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: infection, ischemia and wound are the three factors associated with lower limb major amputation. However, more than half of amputations in patients with diabetes mellitus are attributed to the infection. The Wound, Ischemia, and Foot Infection (WIFI) Classification System stratifies the three factors in degrees of severity to allow guiding therapeutic priorities in these patients. **Objective:** to evaluate the association between advanced microorganisms with the degrees of infection and the risk stages of amputation in the WIFI Classification, major amputation and death in hospitalized patients with diabetes mellitus due to infected foot ulcer. **Method:** prospective cohort study in patients with diabetes mellitus with an infected foot ulcer. Patients were stratified by the WIFI Classification for wound, ischemia and infection in four degrees: grade 0 (none), grade 1 (mild), grade 2 (moderate) and grade 3 (severe) and for very low risk of amputation (stage 1), low (stage 2), moderate (stage 3) and high (stage 4). For statistical analysis, univariate logistic regression was performed with a 5% significance level. **Results:** 98 participants were studied, totaling 100 infected ulcers located on the foot, between February 2017 and March 2019. The average age was 60.8 years (standard deviation - SD 11.3), with 68.4% being men. It was observed that 35.0%, 60.0% and 5.0% of the limbs had infection grades 1, 2 and 3, respectively. The stages of amputation risk were 15.0% very low, 18.0% low, 33.0% moderate and 34.0% high. The most isolated microbial species was *Staphylococcus aureus* (23.3%). *Proteus mirabilis* (Odds ratio - OR 0.1; confidence interval - 95% CI 0.1-0.6; p=0.013), *Klebsiella pneumoniae* (OR 0.1; 95% CI 0.1-0.9; p=0.039) and *Enterobacter aerogenes* (OR 0.1; 95% CI 0.1-0.9; p=0.039) were associated with grade 3 infection (compared to grade 2). Carbapenem-resistant bacteria were associated with grade 1 infection (compared to grade 2) (OR 3.6; 95% CI 1.1-11.4; p=0.028) and grade 3 infection (compared to grade 2) (OR 0.1; 95% CI 0.1-0.9; p=0.036). Regarding the risk stages of amputation, *Enterococcus faecalis* was associated with very low risk [(compared to a moderate risk) (OR 0.1; 95% CI 0.1-0.5; p=0.004) and compared to high risk (OR 0.1; 95% CI 0.1-0.6; p=0.006)] and also with low risk (compared to moderate risk) (OR 0.2; 95% CI 0.1-0.9; p=0.049). Bacteria resistant to third and fourth generation cephalosporins were associated with a very low risk (compared to a moderate risk) (OR 0.2; 95% CI 0.1-0.9; p=0.049). *Enterobacter aerogenes* was associated with in-hospital death (OR 65; 95% CI 4.0-104.6; p=0.003). No microorganism was associated with amputation. **Conclusion:** *Staphylococcus aureus* was the most prevalent bacterium, however, it was not associated with degrees of infection or risk stages. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes* were associated with severe infections; and carbapenem-resistant bacteria with mild and severe infections. *Enterococcus faecalis* and bacteria resistant to third and fourth generation cephalosporins were associated with lower risk stages. *Enterobacter aerogenes* was associated with death. There was no association of microorganism with amputation.

Keywords: Diabetic foot. Wound Infection. Microbiology. Amputation. Mortality.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Estágios de risco de amputação em um ano da Classificação Wifi27

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Amostras de tecido profundo coletadas em bloco cirúrgico.....	28
FIGURA 2 - Fluxograma do isolamento de microrganismos em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Comorbidades e histórico de amputação prévia de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	33
TABELA 2 - Exames laboratoriais de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	34
TABELA 3 - Frequência de 61 microrganismos isolados em 29 culturas de 29 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	36
TABELA 4 - Frequência de 133 microrganismos isolados em 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	37
TABELA 5 - Frequência dos 133 microrganismos isolados em cada grau de infecção da Classificação Wifl das 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	38
TABELA 6 - Frequência dos 133 microrganismos isolados em cada estágio de risco de amputação da Classificação Wifl das 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	39
TABELA 7 - Sugestões de resistência liberadas pelo equipamento VITEK 2 de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	40
TABELA 8 – Frequência de 50 microrganismos multirresistentes isolados em 42 culturas de 42 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	41
TABELA 9 – Frequência de 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas em 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	42
TABELA 10 - Frequência de 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos em cada grau de infecção da Classificação Wifl isoladas em 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	42

TABELA 11 - Frequência de 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos em cada estágio de risco de amputação da Classificação Wifl isoladas em 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	43
TABELA 12 - Procedimentos cirúrgicos realizados em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	43
TABELA 13 - Frequência dos microrganismos isolados nos participantes que evoluíram com amputação maior e óbito intra-hospitalares com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	44
TABELA 14 - Frequência das bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas nos participantes que evoluíram com amputação maior e óbito intra-hospitalares com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	45
TABELA 15 – Desfechos em um ano de 96 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	46
TABELA 16 - Associação entre microrganismos isolados e os graus de infecção da Classificação Wifl de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	49
TABELA 17 - Associação entre bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas e os graus de infecção da Classificação Wifl de 35 culturas de 34 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	50
TABELA 18 - Associação entre microrganismos isolados e os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	52
TABELA 19 - Associação entre bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas e os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl de 35 culturas de 34 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	53
TABELA 20 - Associação entre microrganismos isolados e amputação maior e óbito intra-hospitalares de 100 cultura de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	54

TABELA 21 - Associação entre bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas e amputação maior e óbitos de 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	55
TABELA 22 - Associação dos estágios de risco de amputação da Classificação Wifl e amputação maior e óbito em um ano em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	55
TABELA 23 - Relação de antibacterianos testados para cada bactéria isolada de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	86
TABELA 24 - Relação de antifúngicos testados para cada fungo isolado de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN	91

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Graus de úlcera, isquemia e infecção da Classificação Wlfl em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	34
GRÁFICO 2 - Estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	35
GRÁFICO 3 - Distribuição de 21 membros inferiores amputados em um ano nos estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	47
GRÁFICO 4 - Incidência de 21 amputações maiores em um ano entre os estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl em 98 participantes atendidos no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor
>	Maior
≤	Igual ou menor
≥	Igual ou maior
μL	microlitro
A	Alto
B	Baixo
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
cm	Centímetro
DAP	Doença arterial periférica
dL	decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
ESBL	Beta-lactamase de espectro estendido
g	grama
GRAF	gráfico
HRTN	Hospital Risoleta Tolentino Neves
IC	Intervalo de confiança
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America System</i>
ITB	Índice tornozelo-braço
IWGDF	<i>International Working Group on the Diabetic Foot</i>
L	litro
M	Moderado
MB	Muito baixo
mg	miligrama
mmHg	Milímetros de mercúrio
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
n	Número amostral
°C	Grau Celsius
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa

PEDIS	<i>Perfusion, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection, Sensation</i>
RNA	Ácido ribonucleico
TAB	Tabela
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina
WIFI	<i>Wound, Ischemia and foot Infection</i>

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 MÉTODO.....	22
3.1 Local de desenvolvimento do estudo	22
3.2 Desenho do estudo	22
3.3 Critérios de elegibilidade.....	22
3.4 Instrumento de coleta de dados	23
3.5 Classificação Wifl	24
3.5.1 Úlcera.....	25
3.5.2 Isquemia	25
3.5.3 Infecção	26
3.6 Coleta das amostras	27
3.7 Processamento das amostras.....	28
3.8 Acompanhamento dos pacientes	29
3.9 Cálculo amostral	30
3.10 Análise estatística dos dados.....	30
3.11 Considerações éticas.....	31
4 RESULTADOS	32
5 DISCUSSÃO	56
6 CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	69

¹ Este trabalho foi revisado com base nas novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 2019. As referências seguiram o estilo de Vancouver.

ANEXO E APÊNDICES.....	76
Anexo A – Parecer ético.....	76
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
Apêndice B – Questionário.....	84
Apêndice C – Antimicrobianos usados no antibiograma	86

1 INTRODUÇÃO

O termo “pé diabético” ficou consagrado na literatura para definir uma das complicações crônicas do diabetes *mellitus*. O pé diabético é definido como infecção, ulceração ou destruição de tecidos do pé em pacientes com diabetes *mellitus*, geralmente acompanhada de neuropatia e/ou doença arterial periférica na extremidade inferior¹. Pé diabético e complicações em membro inferior afetam 40 a 60 milhões de pessoas com diabetes em todo o mundo e a prevalência global do pé diabético é de 6,4%². O pé diabético constitui grave problema de saúde pública, pois gera internações prolongadas, sequelas, mutilações e morte. Além disso, acarreta elevado custo e sobrecarga para o sistema de saúde público e privado³.

O risco geral de pessoa com diabetes *mellitus* desenvolver úlcera nos pés é de 2% ao ano². Contudo, esse risco pode chegar a 34% ao longo da vida desses pacientes⁴. Neuropatia, doença arterial periférica, mais longa duração do diabetes e histórico de úlcera prévia no pé são fatores preditivos de risco aumentado para úlcera do pé em pacientes com diabetes *mellitus*⁵. A úlcera do pé diabético é o principal preditor de amputações em membros inferiores⁶. Há registros de que 47% das amputações não traumáticas de membros inferiores são realizadas em pacientes com diabetes *mellitus*. Amputações em pessoas com diabetes *mellitus* são 20,3 vezes mais frequentes quando comparadas com amputações em pessoas sem diabetes⁷. No entanto, 84% das amputações em pessoas com diabetes *mellitus* são precedidas por úlceras nos pés⁸.

O risco de mortalidade em pacientes com diabetes *mellitus* com úlceras nos pés é duas vezes maior em relação a pacientes não portadores de diabetes *mellitus* e 40% maior em relação àqueles com diabetes *mellitus* sem úlceras nos pés⁹. Quando submetidos à amputação transfemoral, o risco de óbito aumenta 4,5 vezes em relação aos pacientes submetidos a outros níveis de amputações¹⁰. Em cinco anos, a taxa de mortalidade em pacientes com amputação maior varia de 52 a 80%¹¹. A mortalidade geral estimada para pacientes com úlceras nos pés é de 15% em um ano, 33% em três anos, 46% em cinco anos e 70% em 10 anos¹². Dessa forma, evidenciou-se que úlceras em pacientes com pé diabético são marcadores de amputação e de mortalidade.

Amputação em membro inferior diminui a qualidade de vida física e mental do paciente. Dependendo do nível da amputação, o paciente precisará de dispositivo

auxiliar para deambular e será dependente para realizar suas atividades diárias. Quanto maior o nível da amputação, pior é o resultado funcional geral do paciente e maior é a taxa de mortalidade¹³.

Além da ulceração, outros dois fatores que predisõem à amputação são a isquemia de membros inferiores e a infecção da úlcera⁶. Nos últimos anos, a doença arterial periférica, que leva a isquemia, tornou-se prevalente em pacientes com diabetes *mellitus*. A doença arterial periférica está presente em 50% desses pacientes com úlceras nos pés¹⁴. Pacientes com isquemia podem necessitar de cirurgia de revascularização, por via convencional e/ou endovascular, com a finalidade de otimizar a cicatrização da úlcera e, assim, evitar a amputação³.

Tecido isquêmico, neuropatia, rachadura da epiderme e comprometimento da resposta imunológica são fatores que contribuem para o desenvolvimento de infecção em úlcera no pé de pacientes com diabetes *mellitus*¹⁵. Mais da metade (58%) das úlceras nos pés de pacientes com diabetes *mellitus* evolui com infecção¹⁴ e 59% das amputações são atribuídas à infecção⁸.

A infecção pode ser graduada como leve, moderada ou grave⁶. Infecções leves são normalmente causadas por cocos aeróbios Gram-positivos, especialmente estafilococos ou estreptococos, sendo *Staphylococcus aureus* o patógeno mais frequentemente isolado¹⁶.

Por outro lado, em infecções moderadas a graves, além de espécies Gram-positivas, pode haver associação de bacilos aeróbios Gram-negativos, como da família *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Proteus spp.*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, além de bactérias anaeróbias^{17,18}. Anaeróbios podem estar associados a úlcera profunda, com gangrena ou mau cheiro e infecções graves^{18,19}.

O isolamento de fungos pode ocorrer em úlceras do pé diabético, contudo, infecções fúngicas têm sido negligenciadas. É importante suspeitar dessas infecções em pacientes com níveis descontrolados de glicemia^{20,21} e pacientes que não respondem ao tratamento antibacteriano²².

Microrganismos resistentes aos antimicrobianos em culturas de úlceras do pé diabético têm sido observados e associados principalmente a hospitalizações e tratamento recente com antimicrobianos^{23,24}, com alteração de estratégias de tratamento e limitação de opções de antimicrobianos²⁵.

Existem várias classificações para avaliar úlcera, isquemia e infecção em membro inferior, porém a maioria não considera todos esses três fatores envolvidos na evolução para amputação. As classificações de Rutherford²⁶, e Fontaine²⁷ levam em conta apenas o grau de isquemia, enquanto outras classificações (Wagner, *Perfusion, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection, Sensation* - PEDIS - e *Infectious Diseases Society of America System* - IDSA)^{28, 29,30} avaliam infecção e úlcera.

Em 2014, foi elaborada pela *Society for Vascular Surgery* uma nova classificação que considera e gradua os três fatores que levam à amputação do membro inferior: úlcera, isquemia e infecção. Foi denominada Classificação *Wound, Ischemia, and foot Infection* (WIFI), o que torna possível prever, por meio de estratificação em estágios, o risco de amputação do membro e o benefício em realizar cirurgia de revascularização⁶.

Dessa forma, úlcera, isquemia e infecção são graduadas individualmente em escalas numéricas: zero (ausência), um (leve), dois (moderado) e três (grave). Assim, as combinações da graduação desses três fatores permitem 64 possíveis combinações clínicas que são usadas para estabelecer o estágio de risco de amputação e o estágio de benefício de revascularização, que são: muito baixo (estágio um), baixo (estágio dois), moderado (estágio três) e alto (estágio quatro)⁶.

O Grupo de Trabalho Internacional sobre o Pé Diabético (*International Working Group on the Diabetic Foot* - IWGDF) recomenda utilizar as classificações IDSA e PEDIS em locais onde apenas a infecção está sendo avaliada e não há disponíveis instrumentos necessários para realizar a Classificação WIFI. Em ambientes em que o serviço de intervenção vascular está disponível recomenda-se usar a Classificação WIFI, visto que a estratificação da infecção no WIFI foi derivada do PEDIS e do IDSA³¹.

A Classificação WIFI tem sido validada desde sua publicação. Estudos anteriores associaram os estágios de risco de amputação da Classificação WIFI a amputação maior, sobrevida livre de amputação, reintervenção, tempo de cicatrização de feridas, custos hospitalares em populações heterogêneas, incluindo pacientes isquêmicos, com ou sem revascularização, com ou sem diabetes *mellitus*. Este estudo é inédito e associa os graus de infecção da Classificação WIFI a microrganismos isolados em úlcera infectada do pé diabético. Associar espécies microbianas ao grau de infecção da úlcera pode ser mais uma opção para auxiliar na escolha antimicrobiana mais específica para o tratamento empírico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação do perfil microbiológico com os graus de infecção e os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl, amputação maior e óbito em pacientes internados devido à úlcera infectada do pé diabético.

2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever os microrganismos presentes em úlcera infectada do pé diabético em pacientes internados, na graduação da infecção e nos estágios de risco de amputação da Classificação Wifl.
- b) Relatar as taxas de reinternação, amputação maior e óbito de pacientes internados devido à úlcera infectada do pé diabético no seguimento de um ano.
- c) Avaliar a associação dos estágios de risco de amputação da Classificação Wifl com amputação maior e óbito no seguimento de um ano.

3 MÉTODO

3.1 Local de desenvolvimento do estudo

Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), Belo Horizonte - MG.

3.2 Desenho do estudo

Estudo coorte prospectivo.

3.3 Critérios de elegibilidade

Foram convidados a participar deste estudo os pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia Vascular do HRTN que atendiam aos critérios de inclusão:

- a) Maiores de 18 anos de idade e de ambos os sexos;
- b) sabidamente portadores de diabetes *mellitus*;
- c) com úlcera e infecção graus 1 a 3 da Classificação Wifl;
- d) com ou sem isquemia de membros inferiores;
- e) que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão no estudo foram convidados a participar voluntariamente da pesquisa. Após dúvidas esclarecidas, foram incluídos os que concordaram e assinaram o TCLE (APÊNDICE A), autorizando os pesquisadores a acompanhar seu tratamento na instituição durante o tempo estabelecido no estudo e a ter acesso às informações relacionadas à doença estudada.

Excluíram-se participantes que não realizaram cultura de tecido profundo durante a internação ou que o resultado da cultura de tecido profundo foi negativo, ou seja, sem crescimento de microrganismos.

3.4 Instrumento de coleta de dados

Foi elaborado um formulário para a coleta dos dados com as variáveis do estudo (APÊNDICE B). Nesse documento foram coletados dados demográficos, clínicos e de procedimentos intra-hospitalares referentes a admissão, internação, alta hospitalar e seguimento de um ano. As variáveis coletadas estão descritas a seguir:

- a) Dados demográficos do paciente: data de nascimento, registro hospitalar, endereço, contato telefônico, idade e sexo;
- b) data da admissão e alta hospitalar;
- c) comorbidades relatadas pelo paciente;
- d) histórico de amputação (menor e maior) prévia;
- e) classificação Wlfl do membro inferior acometido registrado na admissão hospitalar.

Este estudo seguiu as recomendações da IWGDF para avaliação de úlceras infectadas do pé diabético em serviços providos de especialista vascular e instrumentos para avaliação, utilizando-se a Classificação Wlfl³¹.

- f) Membro inferior avaliado;
- g) cirurgias realizadas durante internação, com data e tipo de cirurgia:
 - Desbridamento: refere à remoção de tecido desvitalizado do leito da ferida para expor tecido viável³;
 - amputação menor: considerada como o procedimento cirúrgico que preserva o tornozelo, permitindo que o paciente ande sem o uso de prótese³. É restrita aos pododáctilos ou ao pé - amputação do dedo do pé, desarticulação metatarso-falangeana, amputação transmetatarsal distal, amputação transmetatarsica proximal, desarticulação tarso-metatarso, desarticulação do tarso, desarticulação do tornozelo¹;
 - amputação maior: considerada o procedimento cirúrgico realizado acima do tornozelo, com a remoção de todo o pé - amputação transtibial (amputação a partir da tíbia e fíbula), desarticulação do joelho e amputação transfemoral (amputação a partir do fêmur)¹, impedindo que o paciente tenha marcha

normal e, conseqüentemente, que seja capaz de deambular apenas com prótese³.

Em relação às amputações, foi considerado sempre o nível de amputação mais alto.

- Revascularização: definida como procedimento cirúrgico para aumentar a perfusão do membro inferior na doença arterial periférica³. Pode ser:
 - Convencional: por meio de abordagem cirúrgica direta dos vasos utilizam-se enxertos (veias autólogas ou enxertos sintéticos) para desviar a obstrução arterial e restaurar o fluxo de sangue distal para o membro inferior³;
 - endovascular: por via percutânea utilizam-se materiais que permitem a reabertura do lúmen arterial obstruído, com restauração do fluxo e da perfusão, por meio de fio-guias, cateteres balões e *stents*³;
- h) antibiótico usado, com nome e período de administração;
- i) resultado de exames laboratoriais: hemoglobina glicada, proteína C reativa, creatinina, albumina, razão normalizada internacional, leucócitos, hemoglobina, plaquetas - estes na admissão hospitalar; baixa hemoglobina e alta creatinina durante a internação;
- j) resultado de cultura de tecido profundo, com data da coleta e data da liberação do resultado, espécie(s) isolada(s) e teste de sensibilidade antimicrobiana - antibiograma;
- k) óbito na internação, com data e motivo do óbito;
- l) seguimento de um ano: reinternação, com data de admissão e da alta hospitalar, motivo da internação e cirurgias realizadas ou óbito durante o seguimento, data do último contato com o paciente.

3.5 Classificação Wifl

Na admissão, médicos vasculares avaliaram o membro inferior do participante com diabetes *mellitus* e o graduaram de acordo com as definições da Classificação Wifl para úlcera, isquemia e infecção⁶.

3.5.1 Úlcera

Na avaliação da úlcera, verificaram-se sua localização, profundidade, extensão e existência de gangrena e estratificou-se de acordo com a Classificação Wlfl:

- a) Grau 1: úlcera pequena e rasa no pé sem exposição óssea (a menos que esteja limitada à falange distal). A intervenção não exige mais do que uma amputação simples de um ou dois artelhos ou cobertura de tecidos moles (retalho). Sem gangrena;
- b) grau 2: úlcera profunda que se estende ao tendão, articulação ou osso, não envolvendo o calcânhar; ou úlcera rasa no calcânhar sem envolver o calcâneo. A intervenção requer amputação múltipla dos artelhos (≥ 3) ou cobertura de tecidos moles (retalho). Gangrena limitada aos artelhos;
- c) grau 3: úlcera extensa e profunda envolvendo antepé e/ou mediopé; ou úlcera profunda no calcânhar envolvendo o calcâneo. A intervenção requer mais do que amputação transmetatársica e/ou rearranjo complexo de tecidos moles (retalho). Gangrena extensa envolvendo antepé e/ou mediopé, necrose no calcânhar envolvendo o calcâneo.

3.5.2 Isquemia

Na avaliação da isquemia foi realizado exame clínico com palpação de pulsos e com o uso do doppler de ondas contínuas para medida do índice tornozelo-braço (ITB). O ITB é a razão entre a pressão arterial sistólica medida no tornozelo e no braço para determinar se existe obstrução hemodinamicamente significativa nas artérias dos membros inferiores³. No caso de a medida da pressão arterial do tornozelo ser incompressível, utilizou-se o duplex *scan* para determinar se havia ou não isquemia. Em seguida, estratificou-se de acordo com a Classificação Wlfl:

- a) Grau 0: ITB $\geq 0,80$;
- b) grau 1: ITB entre 0,60 e 0,79;
- c) grau 2: ITB entre 0,40 e 0,59;
- d) grau 3: ITB $\leq 0,39$.

3.5.3 Infecção

Na avaliação da infecção, verificaram-se os sinais locais como secreções purulentas e hiperemia local e sinais sistêmicos como febre ou hipotermia e hipotensão, taquicardia e taquipneia e laboratoriais como leucocitose ou leucopenia, aumento dos níveis séricos de proteína C reativa. Em seguida, estratificou-se de acordo com a Classificação Wlfl:

- a) Grau 1: infecção local envolve apenas a pele e o tecido subcutâneo (sem envolvimento de tecido profundo e sem manifestações sistêmicas);
- b) grau 2: infecção local com extensão de eritema > 2 cm além da borda da úlcera ou envolvimento de estruturas mais profundas e tecidos subcutâneos (ex.: abscesso, osteomielite, artrite séptica, fascíte), entretanto, sem sinais de resposta inflamatória sistêmica;
- c) grau 3: infecção local com sinais de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (no mínimo dois sinais), como temperatura > 38°C ou < 36°C, frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto, frequência respiratória > 20 respirações por minuto ou gasometria arterial < 32 mmHg, leucócitos totais > 12.000 ou < 4.000 ou 10% imaturo.

Após a graduação de úlcera, isquemia e infecção, os participantes foram estratificados em estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl: muito baixo (estágio um), baixo (estágio dois), moderado (estágio três) e alto (estágio quatro), de acordo com o QUADRO 1.

QUADRO 1 - Estágios de risco de amputação em um ano da Classificação Wifl

	Isquemia grau 0				Isquemia grau 1			
Úlcera grau 0	MB	MB	B	M	MB	B	M	A
Úlcera grau 1	MB	MB	B	M	MB	B	M	A
Úlcera grau 2	B	B	M	A	M	M	A	A
Úlcera grau 3	M	M	A	A	A	A	A	A
	Infecção grau 0	Infecção grau 1	Infecção grau 2	Infecção grau 3	Infecção grau 0	Infecção grau 1	Infecção grau 2	Infecção grau 3
	Isquemia grau 2				Isquemia grau 3			
Úlcera grau 0	B	B	M	A	B	M	M	A
Úlcera grau 1	B	M	A	A	M	M	A	A
Úlcera grau 2	M	A	A	A	A	A	A	A
Úlcera grau 3	A	A	A	A	A	A	A	A
	Infecção grau 0	Infecção grau 1	Infecção grau 2	Infecção grau 3	Infecção grau 0	Infecção grau 1	Infecção grau 2	Infecção grau 3

Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; MB=Muito Baixo; B=Baixo; M=Moderado; A=Alto.

Fonte: adaptado de Mills *et al.* (2014, p. 229)⁶.

A Classificação Wifl foi conferida por dois avaliadores independentes. Os graus de úlcera, isquemia, infecção e estágio de risco de amputação foram anotados no prontuário do participante.

Os participantes com úlceras infectadas em membros bilaterais tiveram cada membro analisado separadamente.

3.6 Coleta das amostras

A coleta de cultura de tecido profundo foi realizada durante o desbridamento e/ou a amputação (menor ou maior), após antissepsia da pele e colocação de campos cirúrgicos estéreis no bloco cirúrgico. Em cada procedimento foram coletadas cinco amostras de tecido profundo viável e, em seguida, foram colocadas em cinco frascos estéreis com solução fisiológica (FIG. 1). Posteriormente, os frascos foram encaminhados ao laboratório de microbiologia do HRTN para análise, com a identificação do material e do participante.

FIGURA 1 - Amostras de tecido profundo coletadas em bloco cirúrgico



Fonte: da autora.

3.7 Processamento das amostras

No laboratório, foi utilizado o sistema automatizado VITEK® 2, que utilizou cartões específicos para identificação de todas as espécies bacterianas de interesse clínico (fermentadores e não fermentadores), espécies de leveduras, teste de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos (antibacterianos e antifúngicos). O laboratório também realizou procedimentos manuais para identificação de bactérias Gram-negativas através do meio de cultura Rugai modificado, de bactérias Gram-positivas através do meio de cultura Agar DNase, de leveduras pela prova do tubo germinativo, e antibiograma por disco difusão a título de confirmação ou quando ocorreu problema com o equipamento VITEK® 2.

Nos resultados de teste de sensibilidade aos antimicrobianos, o equipamento VITEK® 2 libera sugestões de resistências:

- O microrganismo isolado é indutor de beta-lactamase, podendo se tornar resistente a todas as drogas beta-lactâmicas no decorrer do tratamento.
- cepa produtora de beta-lactamase de espectro estendido.
- cepa produtora de beta-lactamase de espectro estendido e possível produtora de carbapenemase.
- a sensibilidade a colistina pode estar falseada em 7% dos casos em métodos automatizados, porém a resistência é sempre verdadeira.

Os microrganismos analisados foram os isolados na primeira cultura positiva do participante. A cultura em que houve crescimento de uma espécie foi considerada monomicrobiana e de duas ou mais espécies foi considerada polimicrobiana.

A partir do resultado do antibiograma, os microrganismos foram identificados como sensíveis ou resistentes. Além disso, foi identificado os microrganismos multirresistentes, ou seja, resistentes a pelo menos um agente de três ou mais classes de antimicrobianos.

A classificação dos microrganismos resistentes aos antimicrobianos foi realizada segundo ao CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*)³²⁻³⁴:

- a) *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA);
- b) *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE);
- c) bactérias Gram-negativas resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefixima, cefepima): fermentadores (*Enterobacteriaceae*) e não fermentadores (*Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*);
- d) bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos (imipenem, meropenem e ertapenem): fermentadores (*Enterobacteriaceae*) e não fermentadores (*Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*).

A relação dos antimicrobianos testados para cada microrganismo isolado encontra-se no APÊNDICE C.

Verificaram-se quais antimicrobianos foram administrados empiricamente desde a admissão hospitalar até o dia da coleta do tecido profundo da primeira cultura positiva.

3.8 Acompanhamento dos pacientes

Todos os participantes foram contatados por telefone ou por telegrama por um dos pesquisadores da equipe para acompanhar sobrevida no seguimento. No primeiro ano de seguimento, avaliaram-se reinternações no HRTN, motivo dessas reinternações e novas cirurgias realizadas. As reinternações foram separadas como relacionadas ou não à piora infecciosa da úlcera ou à isquemia.

3.9 Cálculo amostral

Segundo levantamento no local do estudo, foram atendidos no Serviço de Cirurgia Vascular 205 pacientes diagnosticados com pé diabético infectado no ano de 2016. Destes 205, foram encontrados 105, 43 e 15 com amputação menor, amputação maior e óbito, respectivamente. Assim, para se obter uma amostra representativa dessa população foi utilizada a proporção de 105/205 (51,2%) e considerado nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e margem de erro absoluta de 10%. Com esses parâmetros, o tamanho mínimo foi de 96 pacientes com cultura positiva.

3.10 Análise estatística dos dados

O presente estudo utilizou variáveis contínuas e categóricas e análises descritivas e de associação. No caso da descrição, os dados demográficos, comorbidades, histórico de amputação prévia, exames laboratoriais e dados de seguimento foram descritivos por participantes, uma vez que alguns participantes tiveram úlcera na análise de dois membros inferiores diferentes. Para as variáveis contínuas, foram apresentadas medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio-padrão - DP), e para variáveis categóricas foram apresentados quantitativos absolutos e proporções.

Para estimar a associação de cada variável selecionada do estudo sobre cada desfecho foi feita a análise logística binária univariada e foram obtidas ainda razão de chances (*odds ratio* - OR). Quanto ao processo de modelagem dos dados por meio de regressão logística, cabe ainda observar que, tendo em vista o reduzido número de casos em algumas categorias das variáveis selecionadas, configurando o fenômeno estatisticamente conhecido de separação nos dados, utilizou-se o modelo logístico com verossimilhança penalizada³⁵. Este supera a limitação do modelo logístico tradicional, que depende de dados quantitativamente mais equilibrados em cada categoria.

Os valores de p nos modelos univariados foram avaliados pelo teste de Wald, que é um teste para cada associação individual e não um teste geral de ajuste de modelos, sendo, portanto, apropriado para modelos univariados e que é obtido para cada OR. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Para as ORs foram apresentados, nas tabelas, além dos valores de p, intervalos de 95% de confiança.

Foi usado o programa *Stata/SE* para Mac (*StataCorp LP*) versão 12.0.

3.11 Considerações éticas

As informações e os dados coletados foram utilizados exclusivamente para os fins da pesquisa e a identidade dos participantes foi mantida em total sigilo, em respeito às normas e diretrizes éticas regulamentadoras de pesquisas realizadas em seres humanos descritas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

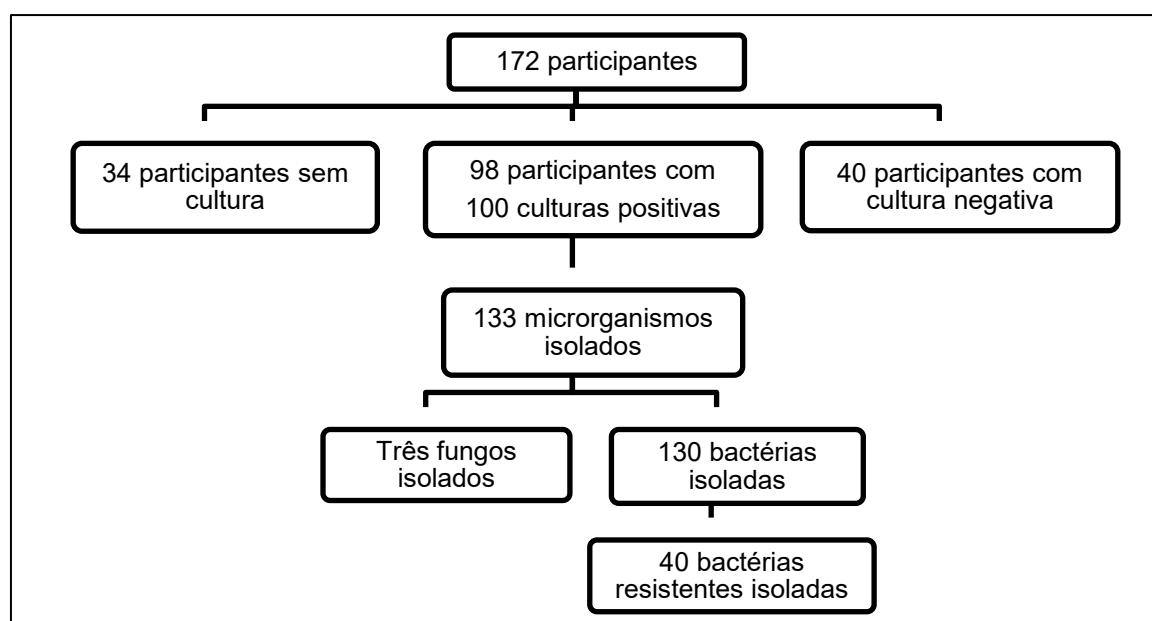
O projeto foi submetido à Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e ao Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do HRTN. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO A) em 30 de junho de 2016 como subprojeto do estudo “DAP - Avaliação prospectiva de pacientes com doença arterial periférica submetidos a diferentes procedimentos terapêuticos” (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 37412914.3.0000.5149).

4 RESULTADOS

Foram incluídos 172 participantes na pesquisa, no período de fevereiro de 2017 a março de 2019. Foram excluídos 74, pois 34 não realizaram cultura de tecido profundo durante a internação e 40 tiveram cultura negativa de tecido profundo. Dessa forma, 98 participantes foram avaliados, sendo que dois deles apresentavam acometimento bilateral, totalizando 100 membros inferiores.

A FIG. 2 apresenta o fluxograma do isolamento de microrganismos no estudo.

FIGURA 2 - Fluxograma do isolamento de microrganismos em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN



HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Fonte: da autora.

A média de idade dos participantes foi de 60,8 anos (DP 11,3) e 48 (49,0%) participantes tinham idade igual ou maior de 60 anos. A maioria (68,4%) dos participantes era do sexo masculino.

As principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (78,6%), tabagismo (54,1%), doença arterial periférica (40,8%), etilismo (28,6%), doença cardíaca (22,4%), doença renal crônica (22,4%), insuficiência cardíaca prévia (11,2%)

e doença pulmonar (6,1%). Alguns pacientes (29,6%) tinham histórico de amputação prévia do membro inferior (TAB. 1).

TABELA 1 – Comorbidades e histórico de amputação prévia de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Comorbidades e histórico de amputação prévia	n=98 (100%)
Comorbidades	
Hipertensão arterial sistêmica	77 (78,6)
Doença arterial periférica	40 (40,8)
Doença cardíaca	22 (22,4)
Insuficiência cardíaca prévia	11 (11,2)
Doença renal crônica total	22 (22,4)
Doença renal crônica dialítica	7 (7,1)
Doença pulmonar	6 (6,1)
Tabagismo abstêmio	34 (34,7)
Tabagismo ativo	19 (19,4)
Etilismo abstêmio	14 (14,3)
Etilismo ativo	14 (14,3)
Histórico de amputação prévia	
Amputação menor	24 (24,5)
Amputação maior	5 (5,1)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Os resultados dos exames laboratoriais constam na TAB. 2. Na admissão hospitalar, verificou-se que a média dos valores de creatinina (1,3 mg/dL) e hemoglobina (11,8 g/L) dos participantes estavam no valor limite de referência, e durante a internação, a média dos valores desses exames aumentou. Observou-se também que a média da albumina (3,3 g/dL) foi abaixo do valor de referência. Além disso, observou-se que a média do valor do PCR (93,0 mg/L) foi alta e que a média dos valores dos leucócitos (11.871 / μ L) e do RNI (1,2) dos participantes estava um pouco elevada. A média do valor das plaquetas (326.459 / μ L) estava dentro do valor de referência. A média da hemoglobina glicada foi 9,2% e a maioria (86,7%) dos participantes tinha hemoglobina glicada superior a 6,5%.

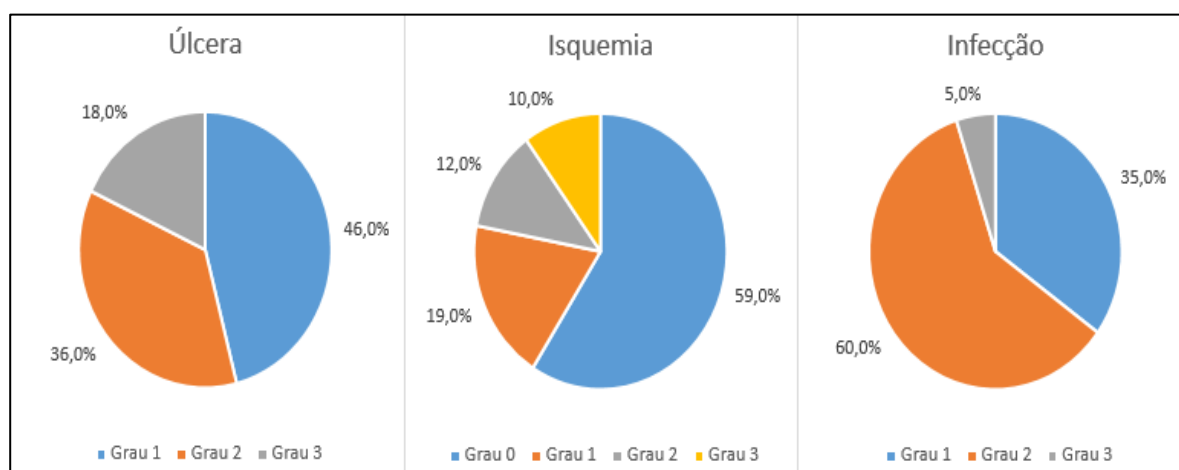
TABELA 2 - Exames laboratoriais de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Exames laboratoriais	média (DP)
Creatinina (mg/dL)	1,3 (1,3)
Proteína C reativa (mg/L)	93,0 (100,3)
Albumina (g/dL)	3,3 (0,5)
Razão normativa internacional	1,2 (0,4)
Hemoglobina glicada (%)	9,2 (2,3)
Hemoglobina (g/L)	11,8 (1,8)
Plaqueta (/μL)	326.459 (126.388)
Leucócito (/μL)	11.871 (6.869)
Maior valor de creatinina (mg/dL)	1,8 (1,8)
Menor valor de hemoglobina (g/dL)	9,5 (2,1)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; DP: desvio-padrão.

Dos 100 membros inferiores avaliados, 54 apresentavam úlceras profundas (graus 2 ou 3), 59 não tinham isquemia e 65 com infecções mais graves (graus 2 ou 3) (GRÁF. 1).

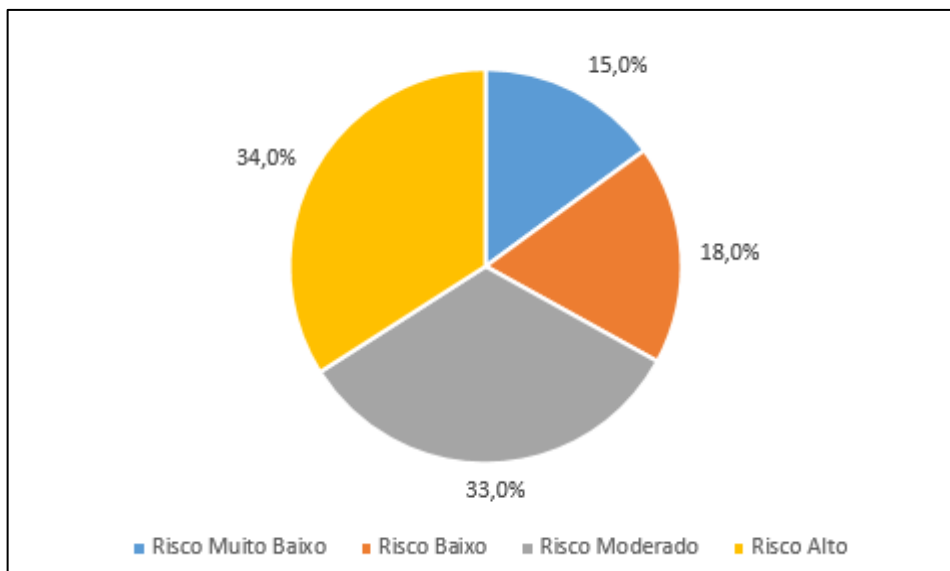
GRÁFICO 1 - Graus de úlcera, isquemia e infecção da Classificação Wifl em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN



Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Cerca de dois terços dos membros analisados se encontravam nos estágios de risco de amputação mais altos (estágio três e quatro) da Classificação Wifl (GRÁF. 2).

GRÁFICO 2 - Estágios de risco de amputação da Classificação Wifl em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN



Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Dos 98 participantes, 94 (95,9%) estavam em uso de antimicrobiano empiricamente até o dia da coleta do tecido profundo da primeira cultura positiva. O principal tratamento empírico usado na instituição foi a combinação de cefepima e metronidazol por via intravenosa.

O tempo médio para a coleta da primeira cultura de tecido que isolou microrganismo (s) foi de 7,9 dias, sendo o tempo mínimo a coleta realizada no dia da admissão e 61 dias o tempo máximo.

Das 100 culturas positivas, 71 mostraram o crescimento monomicrobiano e 29 o crescimento polimicrobiano (TAB. 3), com o número máximo de três espécies isoladas por cultura.

TABELA 3 - Frequência de 61 microrganismos isolados em 29 culturas de 29 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Crescimento polimicrobiano	n=29 (100%)
<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterococcus faecalis</i>	5 (16,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (6,8)
<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (6,8)
<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Morganella morganii</i>	1 (3,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (3,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> e <i>Escherichia coli</i>	1 (3,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> e <i>Proteus mirabilis</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Escherichia coli</i>	2 (6,8)
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Citrobacter braakii</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecium</i> e <i>Morganella morganii</i>	1 (3,5)
<i>Enterococcus faecium</i> e <i>Escherichia coli</i>	1 (3,5)
<i>Streptococcus agalactiae</i> e <i>Citrobacter koseri</i>	1 (3,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Serratia marcescens</i>	1 (3,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (3,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Providencia stuartii</i>	1 (3,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Morganella morganii</i>	1 (3,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> e <i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (3,5)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

O total de 133 microrganismos (bactérias e fungos) foi isolado (TAB. 4). Dos microrganismos isolados, três (2,4%) eram fungos em crescimento monomicrobiano. Entre as bactérias isoladas, 58 (43,4%) eram Gram-positivas e 72 (54,2%) Gram-negativas. *Enterobacteriaceae* (34,0%) foram as bactérias mais isoladas e *Staphylococcus aureus* (23,3%) foi a espécie mais presente.

TABELA 4 - Frequência de 133 microrganismos isolados em 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	n=133 (100%)
Bactérias Gram-positivas	58 (43,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (23,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17 (12,7)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (3,7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (3,7)
Bactérias Gram-negativas	72 (54,2)
Enterobacteriaceae	45 (34,0)
<i>Escherichia coli</i>	9 (6,7)
<i>Proteus mirabilis</i>	8 (6,0)
<i>Morganella morganii</i>	8 (6,0)
<i>Serratia marcescens</i>	6 (4,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2,3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1,5)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (1,5)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (1,5)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0,8)
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (0,8)
<i>Proteus hauseri</i>	1 (0,8)
<i>Proteus penneri</i>	1 (0,8)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (0,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (8,9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (8,2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (2,3)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (0,8)
Fungos	3 (2,4)
<i>Candida albicans</i>	1 (0,8)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (0,8)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,8)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

A TAB. 5 demonstra a frequência dos microrganismos isolados em cada grau de infecção da Classificação Wlfl. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* foram as bactérias mais isoladas nos graus 1 e 2 de infecção. *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* foram mais isoladas no grau 1 de infecção. Fungos foram encontrados em participantes com grau 2 de infecção. No grau 3 de infecção foram isolados *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* e *Staphylococcus aureus*. Houve predomínio de bactérias Gram-negativas em todos os graus de infecção.

TABELA 5 - Frequência dos 133 microrganismos isolados em cada grau de infecção da Classificação Wifl das 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	Grau 1 n=52 (100%)	Grau 2 n=76 (100%)	Grau 3 n=5 (100%)
Bactérias Gram-positivas	22 (42,3)	35 (46,1)	1 (20,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (19,2)	20 (26,3)	1 (20,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (17,3)	8 (10,5)	0 (0,0)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (3,8)	3 (4,0)	0 (0,0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2,0)	4 (5,3)	0 (0,0)
Bactérias Gram-negativas	30 (57,7)	38 (53,9)	4 (80,0)
Enterobacteriaceae	14 (27,1)	27 (35,5)	4 (80,0)
<i>Escherichia coli</i>	3 (5,8)	6 (7,9)	0 (0,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (5,8)	3 (4,0)	2 (40,0)
<i>Morganella morganii</i>	4 (7,7)	4 (5,3)	0 (0,0)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (3,8)	4 (5,3)	0 (0,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,0)	1 (1,3)	1 (20,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (20,0)
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0,0)	2 (2,6)	0 (0,0)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Citrobacter braakii</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Proteus hauseris</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Proteus penneri</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Providencia stuartii</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (13,4)	5 (6,6)	0 (0,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (13,4)	4 (5,3)	0 (0,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (3,8)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Fungos	0 (0,0)	3 (3,9)	0 (0,0)
<i>Candida albicans</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)

Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

A frequência dos microrganismos isolados em cada estágio de risco de amputação da Classificação Wifl encontra-se na TAB. 6. O número de microrganismos isolados aumenta com o aumento dos estágios de risco. *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus* foram as bactérias mais isoladas no estágio de risco muito baixo (estágio um). *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* foram as bactérias mais isoladas no estágio de risco baixo (estágio dois). *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus aureus* foram as bactérias mais isoladas nos estágios de risco moderado (estágio três) e alto (estágio quatro). Fungos foram isolados nos estágios de risco moderado (estágio três) e alto (estágio quatro). Houve predomínio de bactérias Gram-positivas nos estágios de risco muito baixo (estágio um) e baixo (estágio dois). Por outro lado, detectou-se predomínio de

bactérias Gram-negativas nos estágios de risco moderado (estágio três) e alto (estágio quatro), principalmente *Enterobacteriaceae*.

TABELA 6 - Frequência dos 133 microrganismos isolados em cada estágio de risco de amputação da Classificação Wifl das 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	Risco Muito Baixo n=22 (100%)	Risco Baixo n=28 (100%)	Risco Moderado n=41 (100%)	Risco Alto n=42 (100%)
Bactérias Gram-positivas	13 (59,1)	15 (53,4)	16 (39,2)	14 (33,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (27,3)	7 (25,0)	10 (24,5)	8 (19,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (31,8)	5 (17,8)	2 (4,9)	3 (7,1)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	2 (4,9)	2 (4,8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0,0)	2 (7,0)	2 (4,9)	1 (2,4)
Bactérias Gram-negativas	9 (40,9)	13 (46,6)	23 (56,0)	27 (64,3)
Enterobacteriaceae	3 (13,5)	8 (28,7)	17 (41,3)	17 (40,5)
<i>Escherichia coli</i>	1 (4,5)	1 (3,6)	3 (7,3)	4 (9,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0,0)	3 (10,7)	1 (2,4)	4 (9,5)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	5 (12,3)	2 (4,8)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	2 (4,9)	3 (7,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Citrobacter braakii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Proteus hauseris</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus penneri</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
<i>Providencia stuartii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (13,7)	3 (10,7)	2 (4,9)	4 (9,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (13,7)	1 (3,6)	4 (9,8)	3 (7,1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	2 (4,8)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Fungos	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)	1 (2,4)
<i>Candida albicans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)

Wifl: Wound, Ischemia, and foot Infection; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Na TAB. 7 registra-se as sugestões de resistência liberadas pelo equipamento VITEK® 2. Foi observado um maior isolamento de bactérias indutoras de beta-lactamase, podendo se tornar resistente a todas as drogas beta-lactâmicas no decorrer do tratamento, isolamento em 28 culturas de tecido profundo.

TABELA 7 - Sugestões de resistência liberadas pelo equipamento VITEK 2 de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias	Indutor de beta-lactamase ⁽¹⁾ n=28 (100%)	Produtor de ESBL ⁽²⁾ n=8 (100%)	Produtor de ESBL e carbapenemase ⁽³⁾ n=5 (100%)	Sensibilidade colistina ⁽⁴⁾ n=2 (100%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Morganella morganii</i>	8 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (20,0)	0 (0,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Citrobacter braakii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus hauseris</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus penneri</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Providencia stuartii</i>	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

⁽¹⁾ O microrganismo isolado é indutor de beta-lactamase, podendo se tornar resistente a todas as drogas beta-lactâmicas no decorrer do tratamento; ⁽²⁾ cepa produtora de beta-lactamase de espectro estendido; ⁽³⁾ cepa produtora de beta-lactamase de espectro estendido e possível produtora de carbapenemase; ⁽⁴⁾ sensibilidade a colistina pode estar falseada em 7% dos casos em métodos automatizados, porém a resistência é sempre verdadeira; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

A TAB. 8 demonstra a frequência dos microrganismos multirresistentes isolados nas culturas de tecido profundo. Dentre as bactérias multirresistentes, *Acinetobacter baumannii* foi a espécie mais isolada.

TABELA 8 – Frequência de 50 microrganismos multirresistentes isolados em 42 culturas de 42 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias	Multirresistente n=50 (100%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (14,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (4,0)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (4,0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0,0)
<i>Escherichia coli</i>	7 (14,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (4,0)
<i>Morganella morganii</i>	5 (10,0)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (6,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (4,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2,0)
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0,0)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2,0)
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (2,0)
<i>Proteus hauseris</i>	0 (0,0)
<i>Proteus penneri</i>	0 (0,0)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (2,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (20,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (6,0)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0 (0,0)
<i>Candida albicans</i>	0 (0,0)
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0,0)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

De acordo com os critérios do estudo, ao avaliar o resultado do teste de sensibilidade das 100 culturas positivas, foram identificadas 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos em 35 culturas. As bactérias resistentes à carbapenêmicos (40,0%) e à cefalosporinas de terceira e quarta geração (40,0%) foram as mais isoladas, seguidas por MRSA (15,0%) e VRE (5,0%) (TAB. 9). Em quatro (11,4%) dessas culturas foi isolada mais de um grupo de bactérias resistentes (bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração e MRSA; bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração e VRE; bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração, MRSA e VRE; bactérias resistentes à carbapenêmicos e MRSA).

As bactérias resistentes à carbapenêmicos foram *Acinetobacter baumannii* (n=10), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Serratia marcescens* (n=2), *Enterobacter aerogenes* (n=1) e *Klebsiella pneumoniae* (n=1). E bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração foram *Escherichia coli* (n=5),

Pseudomonas aeruginosa (n=3), *Proteus mirabilis* (n=2), *Acinetobacter baumannii* (n=1), *Klebsiella pneumoniae* (n=1), *Citrobacter braakii* (n=1), *Citrobacter freundii* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1) e *Providencia stuartii* (n=1).

TABELA 9 – Frequência de 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas em 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	n=40 (100%)
Resistentes à carbapenêmicos	16 (40,0)
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	16 (40,0)
MRSA	6 (15,0)
VRE	2 (5,0)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

Observou-se que 19,3% dos *Staphylococcus aureus* eram MRSA, 9,1% dos *Enterococcus spp.* eram VRE, 37,5% das bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração pertenciam às espécies *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* e 62,5% das bactérias resistentes à carbapenêmicos eram *Acinetobacter baumannii*. Todas as cepas de *Acinetobacter baumannii* eram resistentes a alguma classe de antimicrobiano, sendo 90% aos carbapenêmicos.

Na TAB. 10 registra-se a frequência das bactérias resistentes em cada grau de infecção da Classificação Wifl. As bactérias resistentes à carbapenêmicos e à cefalosporinas de terceira e quarta geração foram as mais isoladas nos graus 1 e 2 de infecção. Bactérias resistentes à carbapenêmicos foram as únicas presentes no grau 3 de infecção.

TABELA 10 - Frequência de 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos em cada grau de infecção da Classificação Wifl isoladas em 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	Grau 1 n=23 (100%)	Grau 2 n=15 (100%)	Grau 3 n=2 (100%)
Resistentes à carbapenêmicos	9 (39,1)	5 (33,3)	2 (100,0)
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	9 (39,1)	7 (46,7)	0 (0,0)
MRSA	4 (17,4)	2 (13,3)	0 (0,0)
VRE	1 (4,4)	1 (6,7)	0 (0,0)

Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

A TAB. 11 demonstra a frequência das bactérias resistentes em cada estágio de risco de amputação da Classificação Wifl. Bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração foram mais isoladas em estágios de risco muito baixo (estágio um) e baixo (estágio dois) e bactérias resistentes à carbapenêmicos foram mais isoladas em estágios de risco moderado (estágio três) e alto (estágio quatro). VREs foram isolados nos estágios de risco mais altos, moderado (estágio três) e alto (estágio quatro).

TABELA 11 - Frequência de 40 bactérias resistentes aos antimicrobianos em cada estágio de risco de amputação da Classificação Wifl isoladas em 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	Risco Muito Baixo n=9 (100%)	Risco Baixo n=6 (100%)	Risco Moderado n=11 (100%)	Risco Alto n=14 (100%)
Resistentes à carbapenêmicos	3 (33,3)	2 (33,3)	5 (45,5)	6 (42,9)
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	5 (55,6)	3 (50,0)	3 (27,3)	5 (35,7)
MRSA	1 (11,1)	1 (16,7)	2 (18,2)	2 (14,3)
VRE	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,0)	1 (7,1)

Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

A TAB. 12 descreve os procedimentos cirúrgicos realizados nos 100 membros inferiores dos 98 participantes. Receberam amputação maior 15,0%; 66,0% foram submetidos à amputação menor; e 30,0% a revascularizações.

TABELA 12 - Procedimentos cirúrgicos realizados em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Procedimentos cirúrgicos	n=100 (100%)
Desbridamento	19 (19,0)
Amputação menor	66 (66,0)
Amputação maior	15 (15,0)
Revascularização endovascular	28 (28,0)
Revascularização convencional	2 (2,0)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

O tempo médio de internação foi de 28,5 dias (DP 19,7). Na internação, 15 (15,3%) participantes foram submetidos à amputação maior e dois (2,0%) evoluíram

para o óbito, um devido a choque séptico com foco cutâneo e o outro à síndrome coronariana aguda.

Na TAB. 13 relata-se a frequência dos microrganismos isolados nos 15 participantes que evoluíram com amputação maior e dois óbitos intra-hospitalares. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* foram as bactérias mais isoladas nos casos de amputação maior intra-hospitalar. Nos dois participantes que evoluíram para óbito intra-hospitalar o crescimento foi monomicrobiano, com isolamento de *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter aerogenes*.

TABELA 13 - Frequência dos microrganismos isolados nos participantes que evoluíram com amputação maior e óbito intra-hospitalares com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	Amputação maior n=18 (100%)	Óbito n=2 (100%)
Bactérias Gram-positivas	7 (38,7)	1 (50,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (22,1)	1 (50,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (16,6)	0 (0,0)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Bactérias Gram-negativas	11 (61,3)	1 (50,0)
Enterobacteriaceae	7 (38,9)	1 (50,0)
<i>Escherichia coli</i>	2 (11,1)	0 (0,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (11,1)	0 (0,0)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (11,1)	0 (0,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (5,6)	0 (0,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0,0)	1 (50,0)
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Citrobacter braakii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus hauseris</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus penneri</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Providencia stuartii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (5,6)	0 (0,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (5,6)	0 (0,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (5,6)	0 (0,0)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (5,6)	0 (0,0)
Fungos	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida albicans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

A TAB. 14 refere a frequência das bactérias resistentes isoladas nos participantes que evoluíram com amputação maior e óbito intra-hospitalares. Bactérias

resistentes à carbapenêmicos, bactérias resistentes à cefalosporina de terceira e quarta geração e MRSA foram isolados em cinco participantes submetidos a amputação maior intra-hospitalar. Nos dois participantes que evoluíram para óbito intra-hospitalar apenas um teve isolamento de bactéria resistente (*Enterobacter aerogenes* resistente à carbapenêmicos).

TABELA 14 - Frequência das bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas nos participantes que evoluíram com amputação maior e óbito intra-hospitalares com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	Amputação maior n=5 (100%)	Óbito n=1 (100%)
Resistentes à carbapenêmicos	2 (40,0)	1 (100,0)
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	2 (40,0)	0 (0,0)
MRSA	1 (20,0)	0 (0,0)
VRE	0 (0,0)	0 (0,0)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

O tempo médio de seguimento foi de 344,9 dias, sendo 42 dias o tempo mínimo de seguimento e 365 o tempo máximo. Dos 96 participantes sobreviventes acompanhados por um ano, 43 (44,8%) reinternaram-se. O número médio de reinternações em um ano foi um e o número máximo foi quatro. Desses 43 participantes, 23,3% reinternaram-se por motivos não relacionados ao pé diabético, 55,8% por piora infecciosa da úlcera, 9,3% por piora isquêmica, 6,9% por ambos os motivos e 4,7% por apresentarem nova úlcera no mesmo membro. Dos 43 participantes que reinternaram, sete (7,3%) foram submetidos a amputação maior. Destes, um já tinha sido submetido a amputação transtibial na internação e foi submetido à amputação transfemoral na reinternação, aumentando o nível da amputação.

Dos 96 participantes sobreviventes acompanhados por um ano, oito (8,3%) evoluíram para o óbito. O tempo médio de seguimento desses participantes foi de 185 dias, sendo 42 dias o tempo mínimo de seguimento e 354 dias o tempo máximo. Dois óbitos estavam relacionados a úlcera/tratamento (choque séptico com foco cutâneo); quatro não estavam relacionados (um devido a choque séptico com foco não cutâneo, dois a evento cardiovascular, um a tumor intracraniano); e em dois óbitos não foi

possível determinar a relação (um por choque séptico sem foco determinado e um sem causa determinada).

Durante o acompanhamento, seis (6,3%) participantes foram perdidos, sendo um deles com 160 dias de seguimento e cinco sem acompanhamento após a alta hospitalar.

A TAB. 15 demonstra os desfechos dos 96 participantes sobreviventes acompanhados por um ano.

TABELA 15 – Desfechos em um ano de 96 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

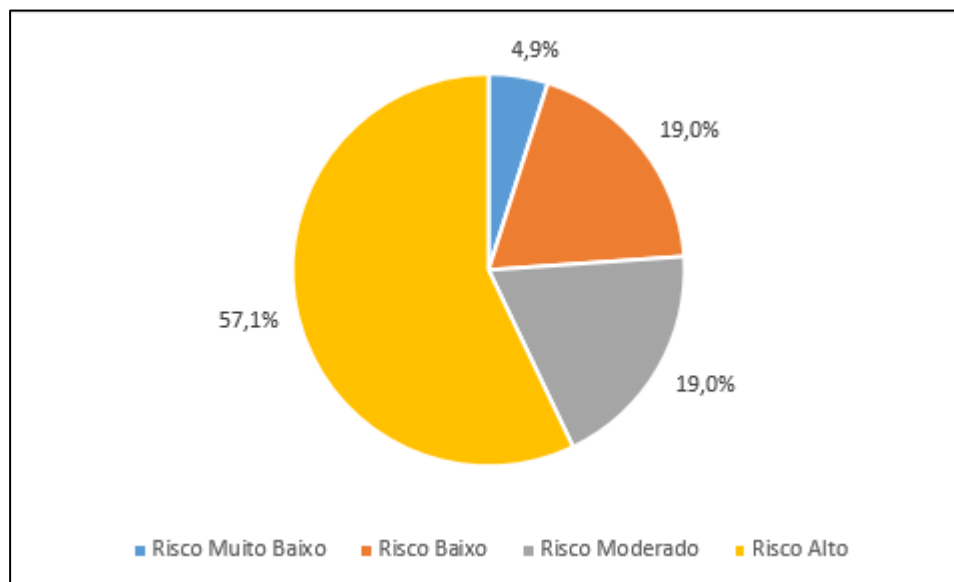
Seguimento de um ano	n=96 (100%)
Reinternação	43 (44,8)
Desbridamento	8 (8,3)
Amputação menor	12 (12,5)
Amputação maior	7 (7,3)
Revascularização endovascular	6 (6,3)
Óbito	8 (8,3)
Perda de acompanhamento	6 (6,3)

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Neste estudo, a taxa geral (intra-hospitalar e durante o seguimento) de amputação maior foi de 21,4% (21 participantes) e de óbito foi de 10,2% (10 participantes).

Observou-se que o número de amputações maiores elevou-se com o aumento do estágio de risco de amputação da Classificação Wlfl. Dos 21 membros inferiores amputados em um ano, um (4,9%) foi estratificado em estágio de risco muito baixo (estágio um), quatro (19,0%) em estágio de risco baixo (estágio dois), quatro (19,0%) em estágio de risco moderado (estágio três) e 12 (57,1%) em estágio de risco alto (estágio quatro) (GRÁF. 3).

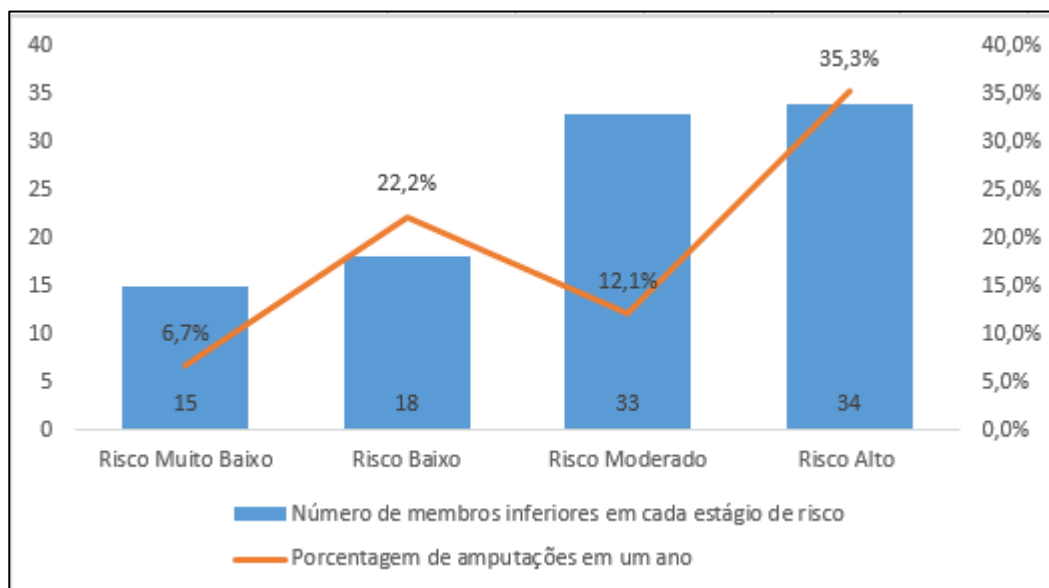
GRÁFICO 3 - Distribuição de 21 membros inferiores amputados em um ano nos estágios de risco de amputação da Classificação Wifl avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN.



HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Verificou-se que dos 15 membros inferiores estratificados em estágio de risco muito baixo (estágio um) durante admissão hospitalar, um (6,7%) foi submetido à amputação em um ano de acompanhamento; dos 18 estratificados em estágio de risco baixo (estágio dois), quatro (22,2%) foram amputados em um ano de acompanhamento; dos 33 estratificados em estágio de risco moderado (estágio três), quatro (12,1%) sofreram amputação em um ano de acompanhamento e dos 34 estratificados em estágio de risco alto (estágio quatro), 12 (35,3%) foram submetidos à amputação em um ano de acompanhamento (GRAF. 4).

GRÁFICO 4 - Incidência de 21 amputações maiores em um ano entre os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl em 98 participantes atendidos no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN



Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

A TAB. 16 apresenta os resultados da análise de associação entre microrganismos isolados e os graus de infecção da Classificação Wifl. Na comparação entre os graus de infecção 2 e 3, observou-se associação de *Proteus mirabilis* (odds ratio - OR 0,1; intervalo de confiança - IC 95% 0,1-0,6; $p=0,013$), *Klebsiella pneumoniae* (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,9; $p=0,039$) e *Enterobacter aerogenes* (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,9; $p=0,039$) com o grau de infecção 3. A chance de ocorrência de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes* em pacientes com infecções grau 3 foi 10 vezes maior do que a chance de ocorrência em pacientes com infecções grau 2. Não se observou associação de microrganismos na comparação entre os graus de infecção 1 e 2 e entre os graus de infecção 1 e 3.

TABELA 16 - Associação entre microrganismos isolados e os graus de infecção da Classificação Wifl de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	Grau 1 X Grau 2 ⁽¹⁾		Grau 1 X Grau 3 ⁽²⁾		Grau 2 X Grau 3 ⁽²⁾	
	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,8 (0,3; 1,9)	p=0,651	1,2 (0,2; 8,9)	p=0,835	1,5 (0,2; 10,4)	p=0,670
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,2 (0,8; 6,2)	p=0,133	3,9 (0,2; 78,3)	p=0,368	1,8 (0,1; 35,2)	p=0,705
<i>Enterococcus faecium</i>	1,2 (0,2; 6,6)	p=0,812	0,8 (0,1; 19,5)	p=0,903	0,7 (0,1; 14,7)	p=0,799
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,5 (0,1; 3,6)	p=0,531	0,5 (0,1; 13,3)	p=0,664	0,9 (0,1; 18,5)	p=0,932
<i>Escherichia coli</i>	0,9 (0,2; 3,6)	p=0,884	1,2 (0,1; 26,2)	p=0,915	1,3 (0,1; 26,5)	p=0,860
<i>Proteus mirabilis</i>	1,8 (0,4; 8,3)	p=0,469	0,2 (0,1; 1,1)	p=0,059	0,1 (0,1; 0,6)	p=0,013*
<i>Morganella morganii</i>	1,8 (0,5; 7,1)	p=0,406	1,6 (0,1; 33,5)	p=0,772	0,9 (0,1; 18,5)	p=0,932
<i>Serratia marcescens</i>	0,9 (0,2; 4,7)	p=0,937	0,8 (0,1; 19,5)	p=0,903	0,9 (0,1; 18,5)	p=0,932
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,7 (0,2; 17,2)	p=0,643	0,1 (0,1; 1,5)	p=0,106	0,1 (0,1; 0,9)	p=0,039*
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,7 (0,2; 17,2)	p=0,643	0,5 (0,1; 13,32)	p=0,664	0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	0,1 (0,1; 1,2)	p=0,064	0,1 (0,1; 0,9)	p=0,039*
<i>Citrobacter koseri</i>	0,3 (0,1; 7,1)	p=0,478	**		0,5 (0,1; 11,1)	p=0,640
<i>Citrobacter freundii</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Citrobacter braakii</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Proteus hauseris</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Proteus penneri</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Providencia stuartii</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,7 (0,8; 8,7)	p=0,108	2,9 (0,1; 58,4)	P=0,488	1,1 (0,1; 22,4)	p=0,955
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,3 (0,9; 11,6)	p=0,061	2,9 (0,1; 58,4)	P=0,488	0,9 (0,1; 18,5)	p=0,932
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2,9 (0,4; 23,4)	p=0,304	0,8 (0,1; 19,5)	p=0,903	0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Candida albicans</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Candida tropicalis</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449
<i>Candida parapsilosis</i>	0,6 (0,1; 14,1)	p=0,724	**		0,3 (0,1; 7,7)	p=0,449

⁽¹⁾categoria de referência é grau 2; ⁽²⁾categoria de referência é grau 3; *p<0,050; ** não é possível estimar a odds ratio, em virtude de duas categorias comparadas terem quantidades nulas; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; Wifl: Wound, Ischemia, and foot Infection; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

A TAB. 17 apresenta os resultados da análise de associação entre bactérias resistentes isoladas e os graus de infecção da Classificação Wifl. Na comparação entre os graus de infecção 1 e 2, observou-se associação de bactérias resistentes à carbapenêmicos (OR 3,6; IC 95% 1,1-11,4; p=0,028) com o grau de infecção 1. A chance de ocorrência dessas bactérias em pacientes com infecções grau 1 foi 3,6 vezes maior do que a chance de ocorrência em pacientes com infecções grau 2. E na comparação entre os graus de infecção 2 e 3, observou-se associação de bactérias resistentes à carbapenêmicos (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,9; p=0,036) com o grau de infecção 3. A chance de ocorrência dessas bactérias em pacientes com infecções grau 3 foi 10 vezes maior do que a chance de ocorrência em pacientes com infecções grau 2. Não se observou associação de bactérias resistentes na comparação entre os graus de infecção 1 e 3.

TABELA 17 - Associação entre bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas e os graus de infecção da Classificação Wifl de 35 culturas de 34 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	Grau 1 X Grau 2 ⁽¹⁾	Grau 1 X Grau 3 ⁽²⁾	Grau 2 X Grau 3 ⁽²⁾
	OR (IC95%) valor de p	OR (IC95%) valor de p	OR (IC95%) valor de p
Resistentes à carbapenêmicos	3,6 (1,1; 11,4) p=0,028*	0,5 (0,1; 2,9) p=0,449	0,1 (0,1; 0,9) p=0,036*
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	2,6 (0,9; 7,4) p=0,084	3,9 (0,2; 79,3) p=0,368	1,5 (0,1; 30,8) p=0,777
MRSA	3,3 (0,7; 16,6) p=0,141	1,6 (0,1; 33,5) p=0,772	0,5 (0,1; 11,1) p=0,640
VRE	1,7 (0,2; 17,2) p=0,643	0,5 (0,1; 13,3) p=0,664	0,3 (0,1; 7,7) p=0,449

⁽¹⁾categoria de referência é grau 2; ⁽²⁾categoria de referência é grau 3; *p<0,050; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

A TAB. 18 apresenta os resultados da análise de associação entre microrganismos isolados e os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl. Não se observou associação de microrganismos na comparação entre os estágios de risco baixo (estágio dois) e muito baixo (estágio um); entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e baixo (estágio dois); e entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e moderado (estágio três). Na comparação entre os estágios de risco moderado (estágio três) e muito baixo (estágio um), observou-se associação do *Enterococcus faecalis* (OR 0,1; IC 95% 0,1-0,5; p=0,004) com o estágio de risco muito baixo. A chance de ocorrência dessa espécie em estágio de risco muito baixo foi 10 vezes maior do que a chance de ocorrência em estágio de risco moderado. Ademais, na comparação entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e muito baixo (estágio um), observou-se associação do *Enterococcus faecalis* (OR 0,1 IC 95% 0,1-0,6; p=0,006) com o estágio de risco muito baixo. A chance de ocorrência dessa espécie em estágio de risco muito baixo foi 10 vezes maior do que a chance de ocorrência em estágio de risco alto. Por fim, na comparação entre os estágios de risco moderado (estágio três) e baixo (estágio dois), observou-se associação do *Enterococcus faecalis* (OR 0,2; IC 95% 0,1-0,9; p=0,049) com o estágio de risco baixo. A chance de ocorrência dessa espécie em estágio de risco baixo foi cinco vezes maior do que a chance de ocorrência em estágio de risco moderado. Dessa forma, *Enterococcus faecalis* teve maior chance de ocorrer em estágios de risco de amputação mais baixos: estágios de risco muito baixo e baixo (estágios um e dois).

A TAB. 19 apresenta os resultados da análise de associação entre bactérias resistentes isoladas e os estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl. Não se observou associação de bactérias resistentes na comparação entre os estágios de risco baixo (estágio dois) e muito baixo (estágio um); entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e muito baixo (estágio um); entre os estágios de risco moderado (estágio três) e baixo (estágio dois); entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e baixo (estágio dois); e entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e moderado (estágio três). Na comparação entre os estágios de risco moderado (estágio três) e muito baixo (estágio um), observou-se associação de bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração (OR 0,2; IC 95% 0,1-0,9; $p=0,049$) com o estágio de risco muito baixo. A chance de ocorrência dessas bactérias em estágio de risco muito baixo foi cinco vezes maior do que a chance de ocorrência em estágio de risco moderado.

TABELA 18 - Associação entre microrganismos isolados e os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	Baixo X Muito Baixo ⁽¹⁾ OR (IC95%) valor de p	Moderado X Muito Baixo ⁽¹⁾ OR (IC95%) valor de p	Alto X Muito Baixo ⁽¹⁾ OR (IC95%) valor de p	Moderado X Baixo ⁽²⁾ OR (IC95%) valor de p	Alto X Baixo ⁽²⁾ OR (IC95%) valor de p	Alto X Moderado ⁽³⁾ OR (IC95%) valor de p
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,9 (0,2; 3,7) p=0,945	0,7 (0,2; 2,2) p=0,499	0,5 (0,1; 1,7) p=0,239	0,7 (0,2; 2,2) p=0,527	0,5 (0,1; 1,6) p=0,247	0,7 (0,2; 2,1) p=0,540
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5 (0,1; 1,9) p=0,278	0,1 (0,1; 0,5) p=0,004*	0,1 (0,1; 0,6) p=0,006*	0,2 (0,1; 0,9) p=0,049*	0,3 (0,1; 1,2) p=0,086	0,9 (0,2; 5,9) p=0,973
<i>Enterococcus faecium</i>	2,7 (0,1; 70,1) p=0,558	2,5 (0,1; 54,4) p=0,569	2,4 (0,1; 52,7) p=0,582	0,9 (0,1; 7,6) p=0,943	0,9 (0,1; 7,4) p=0,920	1,4 (0,3; 7,6) p=0,697
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4,7 (0,2; 105) p=0,330	2,5 (0,1; 54,4) p=0,569	1,4 (0,1; 36,0) p=0,844	0,5 (0,1; 3,3) p=0,494	0,3 (0,1; 2,4) p=0,257	0,6 (0,1; 4,5) p=0,590
<i>Escherichia coli</i>	0,8 (0,1; 8,8) p=0,876	1,1 (0,1; 8,3) p=0,920	1,4 (0,2; 10,0) p=0,721	1,3 (0,2; 9,9) p=0,775	1,7 (0,2; 11,9) p=0,583	1,3 (0,3; 5,7) p=0,740
<i>Proteus mirabilis</i>	7,0 (0,3; 147) p=0,210	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	4,6 (0,2; 90,5) p=0,318	0,2 (0,1; 1,5) p=0,121	0,7 (0,1; 3,0) p=0,584	3,2 (0,5; 21,6) p=0,234
<i>Morganella morganii</i>	2,7 (0,1; 70,1) p=0,558	5,9 (0,3; 115) p=0,236	2,4 (0,1; 52,7) p=0,582	2,3 (0,3; 15,1) p=0,403	0,9 (0,1; 7,4) p=0,920	0,4 (0,1; 1,9) p=0,253
<i>Serratia marcescens</i>	2,7 (0,1; 70,1) p=0,558	2,5 (0,1; 54,4) p=0,569	3,4 (0,2; 70,9) p=0,423	0,9 (0,1; 7,6) p=0,943	1,3 (0,2; 9,6) p=0,799	1,4 (0,3; 7,6) p=0,697
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,3 (0,1; 6,9) p=0,422	0,4 (0,1; 4,7) p=0,500	0,4 (0,1; 4,5) p=0,484	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	1,7 (0,1; 42,8) p=0,761	0,9 (0,1; 9,8) p=0,980
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,3 (0,1; 6,9) p=0,422	0,4 (0,1; 4,7) p=0,500	0,1 (0,1; 3,6) p=0,237	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	**	0,3 (0,1; 7,9) p=0,483
<i>Enterobacter aerogenes</i>	**	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	1,4 (0,1; 36,0) p=0,844	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	1,7 (0,1; 42,8) p=0,761	0,9 (0,1; 9,8) p=0,980
<i>Citrobacter koseri</i>	2,7 (0,1; 70,1) p=0,558	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	**	0,5 (0,1; 5,6) p=0,604	0,2 (0,1; 4,4) p=0,284	0,3 (0,1; 7,9) p=0,483
<i>Citrobacter freundii</i>	**	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	**	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	**	0,3 (0,1; 7,9) p=0,483
<i>Citrobacter braakii</i>	**	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	**	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	**	0,3 (0,1; 7,9) p=0,483
<i>Proteus hauseris</i>	2,7 (0,1; 70,1) p=0,558	**	**	0,2 (0,1; 4,5) p=0,292	0,2 (0,1; 4,4) p=0,284	**
<i>Proteus penneri</i>	**	**	1,4 (0,1; 36,0) p=0,844	**	1,7 (0,1; 42,8) p=0,761	3,0 (0,1; 76,3) p=0,506
<i>Providencia stuartii</i>	**	**	1,4 (0,1; 36,0) p=0,844	**	1,7 (0,1; 42,8) p=0,761	3,0 (0,1; 76,3) p=0,506
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,8 (0,2; 4,2) p=0,799	0,3 (0,1; 1,6) p=0,158	0,5 (0,1; 2,5) p=0,416	0,4 (0,1; 1,9) p=0,237	0,7 (0,1; 3,0) p=0,584	1,9 (0,4; 9,4) p=0,454
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,3 (0,1; 2,4) p=0,257	0,5 (0,1; 2,6) p=0,441	0,4 (0,1; 2,0) p=0,263	1,8 (0,3; 12,4) p=0,560	1,3 (0,2; 9,6) p=0,799	0,7 (0,2; 3,2) p=0,676
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2,7 (0,1; 70,1) p=0,558	**	2,4 (0,1; 52,7) p=0,582	0,2 (0,1; 4,5) p=0,292	0,9 (0,1; 7,4) p=0,920	5,2 (0,2; 111) p=0,296
<i>Aeromonas hydrophila</i>	**	**	1,4 (0,1; 36,0) p=0,844	**	1,7 (0,1; 42,8) p=0,761	3,0 (0,1; 76,3) p=0,506
<i>Candida albicans</i>	**	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	**	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	**	0,3 (0,1; 7,9) p=0,483
<i>Candida tropicalis</i>	**	1,4 (0,1; 37,2) p=0,829	**	1,7 (0,1; 44,1) p=0,747	**	0,3 (0,1; 7,9) p=0,483
<i>Candida parapsilosis</i>	**	**	1,4 (0,1; 36,0) p=0,844	**	1,7 (0,1; 42,8) p=0,761	3,0 (0,1; 76,3) p=0,506

⁽¹⁾categoria de referência é Muito Baixo; ⁽²⁾categoria de referência é Baixo; ⁽³⁾categoria de referência é Moderado; *p<0,050; ** não é possível estimar a odds ratio, em virtude de duas categorias comparadas terem quantidades nulas; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; Wifl: Wound, Ischemia, and foot Infection; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

TABELA 19 - Associação entre bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas e os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl de 35 culturas de 34 participantes com úlcera infetada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	Baixo X Muito Baixo ⁽¹⁾		Moderado X Muito Baixo ⁽¹⁾		Alto X Muito Baixo ⁽¹⁾		Moderado X Baixo ⁽²⁾		Alto X Baixo ⁽²⁾		Alto X Moderado ⁽³⁾	
	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p
Resistentes à carbapenêmicos	0,5 (0,1; 3,2)	p=0,499	0,7 (0,2; 3,1)	p=0,626	0,8 (0,2; 3,5)	p=0,783	1,3 (0,3; 6,4)	p=0,769	1,5 (0,3; 7,3)	p=0,612	1,2 (0,3; 4,1)	p=0,793
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	0,4 (0,1; 2,0)	p=0,288	0,2 (0,1; 0,9)	p=0,049*	0,4 (0,1; 1,4)	p=0,141	0,5 (0,1; 2,5)	p=0,408	0,8 (0,2; 3,6)	p=0,799	1,6 (0,4; 6,8)	p=0,507
MRSA	0,8 (0,1; 8,8)	p=0,876	0,8 (0,1; 6,4)	p=0,806	0,7 (0,1; 6,2)	p=0,784	0,9 (0,1; 7,6)	p=0,943	0,9 (0,1; 7,3)	p=0,920	0,9 (0,2; 5,9)	p=0,973
VRE	**		1,4 (0,1; 37,2)	p=0,829	1,4 (0,1; 36,0)	p=0,844	1,7 (0,1; 44,1)	p=0,747	1,7 (0,1; 42,8)	p=0,761	0,9 (0,1; 9,8)	p=0,980

⁽¹⁾categoria de referência é Muito Baixo; ⁽²⁾categoria de referência é Baixo; ⁽³⁾categoria de referência é Moderado; *p<0,050; ** não é possível estimar a *odds ratio*, em virtude de duas categorias comparadas terem quantidades nulas; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

A TAB. 20 apresenta os resultados da análise de associação entre microrganismos isolados e amputação maior e óbito intra-hospitalares. Observou-se associação de *Enterobacter aerogenes* (OR 65; IC 95% 4,0-104,6; p=0,003) com óbito. A chance de ocorrência dessa espécie em óbitos foi 65 vezes maior do que a chance de ocorrência em sobreviventes. Não se observou associação entre os microrganismos isolados e amputação maior.

TABELA 20 - Associação entre microrganismos isolados e amputação maior e óbito intra-hospitalares de 100 cultura de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Microrganismos	Amputação maior	Óbito
	OR (IC95%) valor de p	OR (IC95%) valor de p
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,8 (0,3; 2,7) p=0,761	2,2 (0,2; 22,5) p=0,491
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,4 (0,4; 5,1) p=0,630	0,9 (0,1; 20,3) p=0,964
<i>Enterococcus faecium</i>	0,5 (0,1; 9,0) p=0,618	3,4 (0,1; 79,8) p=0,447
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,5 (0,1; 9,0) p=0,618	3,4 (0,1; 79,8) p=0,447
<i>Escherichia coli</i>	1,9 (0,4; 9,1) p=0,401	1,9 (0,1; 42,2) p=0,690
<i>Proteus mirabilis</i>	2,3 (0,5; 10,9) p=0,307	2,1 (0,1; 48,1) p=0,635
<i>Morganella morganii</i>	0,3 (0,1; 5,4) p=0,409	2,1 (0,1; 48,1) p=0,635
<i>Serratia marcescens</i>	3,4 (0,6; 17,5) p=0,151	2,8 (0,1; 65,7) p=0,514
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,5 (0,4; 28,2) p=0,247	5,5 (0,2; 136) p=0,301
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,1 (0,1; 23,5) p=0,962	7,7 (0,3; 206) p=0,223
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,1 (0,1; 23,5) p=0,962	65 (4,0; 1046) p=0,003*
<i>Citrobacter koseri</i>	1,1 (0,1; 23,5) p=0,962	7,7 (0,3; 206) p=0,223
<i>Citrobacter freundii</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Citrobacter braakii</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Proteus hauseris</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Proteus penneri</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Providencia stuartii</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,7 (0,1; 4,0) p=0,662	1,4 (0,1; 30,5) p=0,837
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,7 (0,1; 4,5) p=0,747	1,5 (0,1; 33,7) p=0,791
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,5 (0,4; 28,2) p=0,247	5,5 (0,2; 136) p=0,301
<i>Aeromonas hydrophila</i>	17,7 (0,7; 455) p=0,083	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Candida albicans</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Candida tropicalis</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144
<i>Candida parapsilosis</i>	1,8 (0,1; 46,7) p=0,718	13 (0,4; 404) p=0,144

*p<0,050; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

A TAB. 21 apresenta os resultados da análise de associação entre bactérias resistentes e amputação maior e óbito intra-hospitalar. Não se observou associação entre bactérias resistentes isoladas e amputação maior e óbito intra-hospitalares.

TABELA 21 - Associação entre bactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas e amputação maior e óbitos de 35 culturas de 34 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Bactérias resistentes	Amputação maior	Óbito
	OR (IC95%) valor de p	OR (IC95%) valor de p
Resistentes à carbapenêmicos	1,0 (0,2; 3,9) p=0,903	5,4 (0,6; 55,2) p=0,156
Resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração	0,9 (0,2; 3,9) p=0,903	1,0 (0,1; 21,8) p=0,999
MRSA	1,5 (0,2; 10,0) p=0,667	2,8 (0,1; 65,7) p=0,514
VRE	1,1 (0,1; 23,5) p=0,962	7,7 (0,3; 206) p=0,223

*p<0,050; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina; VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina.

A TAB. 22 apresenta os resultados da análise de associação entre os estágios de risco de amputação da Classificação Wifl e amputação maior e óbito durante um ano de seguimento. Na comparação entre os estágios de risco alto (estágio quatro) e moderado (estágio três), observou-se associação de amputação maior (OR 3,6; IC 95% 1,1-12,2; p=0,036) com o estágio de risco alto. A chance de amputação maior durante um ano de seguimento em pacientes estratificados em estágio de risco alto foi 3,6 vezes maior do que a chance de amputação em pacientes estratificados em estágio de risco moderado. Não se observou associação dos estágios de risco de amputação da Classificação Wifl com óbito.

TABELA 22 - Associação dos estágios de risco de amputação da Classificação Wifl e amputação maior e óbito em um ano em 100 membros inferiores de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Estágios de risco	Amputação maior	Óbito
	OR (IC95%) valor de p	OR (IC95%) valor de p
Baixo X Muito Baixo ⁽¹⁾	3,0 (0,4; 21,9) p=0,278	7,0 (0,3; 147) p=0,210
Moderado X Muito Baixo ⁽¹⁾	1,5 (0,2; 10,4) p=0,697	2,5 (0,1; 54,4) p=0,569
Alto X Muito Baixo ⁽¹⁾	5,4 (0,9; 33,1) p=0,070	5,8 (0,3; 111) p=0,245
Moderado X Baixo ⁽²⁾	0,5 (0,1; 2,1) p=0,337	0,4 (0,1; 1,9) p=0,237
Alto X Baixo ⁽²⁾	1,8 (0,5; 6,3) p=0,366	0,8 (0,2; 3,6) p=0,799
Alto X Moderado ⁽³⁾	3,6 (1,1; 12,2) p=0,036*	2,3 (0,5; 11,4) p=0,289

⁽¹⁾categoria de referência é Muito Baixo; ⁽²⁾categoria de referência é Baixo; ⁽³⁾categoria de referência é Moderado; *p<0,05; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; Wifl: *Wound, Ischemia, and foot Infection*; HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves.

5 DISCUSSÃO

Este estudo coorte prospectivo em pacientes internados por úlcera infectada do pé diabético avaliou a associação do perfil microbiológico com os graus de infecção e os estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl, amputação maior e óbito.

Este é o primeiro trabalho que avalia associação dos microrganismos isolados em úlceras infectadas do pé diabético com graus de infecção da Classificação Wlfl. Acredita-se que definir o perfil microbiológico por meio dos graus de infecção poderá auxiliar na seleção empírica do antimicrobiano e, portanto, reduzir piora da úlcera e amputações.

O perfil microbiológico de úlcera infectada do pé diabético é amplamente estudado e difere em diferentes regiões do Brasil e do mundo. Há anos *Staphylococcus aureus* é considerado o perfil microbiológico da úlcera do pé diabético^{16,36}. O presente estudo reitera essa afirmação, visto que o *Staphylococcus aureus* (23,3%) foi a espécie mais frequentemente isolada. A prevalência do *Staphylococcus aureus* foi observada em 60% dos 223 microrganismos (bactérias aeróbias e anaeróbias) isolados em culturas de 75 pacientes com pé diabético³⁷. Estudo retrospectivo conduzido em São Paulo com 146 pacientes com úlcera profunda do pé diabético acusou *Staphylococcus aureus* em 34,2% das culturas³⁸. Pesquisa prospectiva realizada em Palmas-Tocantins encontrou frequência maior de *Staphylococcus aureus* (30%) em úlceras do pé diabético³⁹. Em estudo publicado recentemente realizado na Filândia, *Staphylococcus aureus* (36,9%) foi o patógeno mais isolado em amostras de 325 pacientes internados com úlcera do pé diabético⁴⁰. A mesma equipe deste trabalho acompanhou pacientes com pé diabético no mesmo hospital no período de 2007 a 2012 e observou mudança do perfil microbiológico na instituição, visto que *Pseudomonas spp.* foi o gênero mais isolado em úlceras infectadas do pé diabético⁴¹. Esta mudança do perfil microbiológico no hospital é justificável, pois a microbiota é dinâmica. Sendo assim, estes dados reforçam a necessidade de vigilância periódica pela equipe de infecção hospitalar da instituição.

Neste trabalho, bactérias Gram-negativas (54,2%) foram mais isoladas do que Gram-positivas (43,4%). Nos últimos anos, houve maior frequência no isolamento de bactérias desse grupo em úlceras infectadas do pé diabético, principalmente nos países em desenvolvimento. Verificou-se o predomínio de Gram-negativas em 79,9% das culturas em estudo na Índia⁴², 66% no Brasil³⁸, 59,6% no Paquistão²⁵ e 57,5% na

China⁴³. A predominância de bactérias Gram-negativas em úlceras do pé diabético pode estar relacionada a úlceras crônicas previamente tratadas, baixo controle glicêmico, idade avançada e hospitalizações recorrentes⁴²⁻⁴⁴. Alguns desses fatores foram encontrados no atual estudo, como participantes idosos (49,0%), controle glicêmico inadequado (86,7% dos participantes com hemoglobina glicada superior a 6,5%) e participantes com tratamento empírico com antimicrobianos (95,9%). Essas características podem ter contribuído para isolamento mais expressivo de bactérias Gram-negativas.

Na presente investigação, obteve-se significativo isolamento de espécies da família *Enterobacteriaceae* (34,0%). O isolamento de enterobactérias em 83,7% dos pacientes de um estudo foi associado ao uso prévio de antimicrobianos e internações anteriores⁴⁵. Nesta pesquisa, além do tratamento empírico com antimicrobiano em quase todos os participantes (95,9%), alguns (30,0%) tinham realizado internações para amputação (menor ou maior) do membro inferior, o que pode ter contribuído para o isolamento de *Enterobacteriaceae*.

Constatou-se crescimento fúngico (2,4%) com isolamento monomicrobiano de leveduras do gênero *Candida spp.* Já outros estudos identificaram alta prevalência de infecção por fungos (até 48,4%) em tecidos profundos de úlceras do pé diabético, sendo *Candida spp.* o gênero mais comum (até 100%). Além disso, associaram infecção fúngica a inadequado controle glicêmico^{20,21}.

O *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* foram as espécies mais isoladas tanto nas infecções leves (grau 1) quanto nas infecções moderadas (grau 2). Entretanto, não se associaram a graus de infecção da Classificação Wlfl. A ocorrência de fungos foi exclusivamente nas infecções moderadas (grau 2). *Proteus mirabilis* (40,0%) foi a espécie mais frequente em infecções grave (grau 3), apesar do reduzido número de participantes nesse grau. *Enterobacteriaceae* esteve presente expressivamente nos três graus de infecção da Classificação Wlfl. E as espécies dessa família, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes*, associaram-se com infecções graves (grau 3). Dessa forma, pacientes com infecções graduada como 3 pela Classificação Wlfl requerem tratamento empírico direcionado a bactérias Gram-negativas, em especial *Enterobacteriaceae*. Vale ressaltar que a presença dessas espécies de bactérias pode estar associada também com a extensão, profundidade e cronicidade da úlcera, controle glicêmico, uso prévio de antimicrobianos, internações recorrentes. Contudo, as associações com essas

variáveis não foram estudadas por não ser o objetivo deste estudo. Não foi possível comparar esses dados com a literatura, pois até o momento não há estudos que tenham associado microrganismos aos graus de infecção da Classificação Wlfl.

Entretanto, a distribuição dos patógenos isolados foi avaliada em úlcera do pé diabético em cada grau das classificações Wagner e IDSA/IWGDF⁴⁶. Semelhantemente ao resultado do atual estudo, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.* foram as principais bactérias Gram-positivas isoladas em todos os graus de Wagner e IDSA/IWGDF. *Enterobacteriaceae*, incluindo *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumonia*, foram os principais isolados de bactérias Gram-negativas em graus leves, grau 1 de Wagner e grau 2 de IDSA/IWGDF. E *Proteus spp.* apareceu em graus moderados, graus 2 e 3 de Wagner e graus 2 e 3 de IDSA/IWGDF. *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* aumentaram em úlcera grave, grau 4 de Wagner, e *Pseudomonas aeruginosa* aumentou em casos graves, graus 3 e 4 de IDSA/IWGDF. Ao avaliar apenas úlceras do pé diabético definidas com infecção grave, grau 4 segundo Classificação PEDIS, detectou-se o isolamento de *Staphylococcus aureus* em 80,4% das culturas⁴⁷.

Mais de um terço das culturas deste estudo isolou bactérias resistentes aos antimicrobianos. Elas podem estar associadas ao uso prévio de antimicrobianos⁴² realizado por quase todos os participantes do estudo. Além disso, pacientes com diabetes *mellitus* com úlcera nos pés vão frequentemente a unidades de saúde buscando tratamento da úlcera e controle da infecção com uso de antimicrobianos, aumentando a chance de colonização e infecção por microrganismos multirresistentes^{42,44}. Outro possível motivo para infecção por bactérias resistentes é hospitalização recorrente^{23,24} e parcela (30,0%) dos participantes tinha histórico de amputação (menor e maior) indicando hospitalização anterior. No atual estudo foi identificada infecção por MRSA, VRE, bactérias resistentes à carbapenêmicos e à cefalosporinas de terceira e quarta geração.

Vários autores relataram infecção por MRSA em úlceras do pé diabético. Alguns encontraram alta prevalência genotípica (84%) do gene de resistência à meticilina (MRSA) em isolados bacterianos de úlcera de pé diabético em pacientes do Paquistão²⁵. Esse resultado foi expressivamente maior que do presente trabalho (19,3%). A alta prevalência de MRSA encontrada naquela pesquisa²⁵ pode ser devida ao uso de análise genotípica, pois se trata de um método de identificação mais sensível. A infecção por MRSA pode estar associada a uso prévio de antimicrobiano,

internação recente^{16,36,48} e tamanho da úlcera e osteomielite⁴⁹ e pode aumentar o tempo de cicatrização da úlcera³⁶, a necessidade maior de tratamento cirúrgico⁴⁹ e a taxa de reinternação¹⁷.

Bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração e à carbapenêmicos foram as principais resistentes isoladas neste estudo. Mais de um terço (37,5%) de bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração pertencia às espécies *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Estudo observacional retrospectivo multicêntrico conduzido em hospitais com alta taxa de resistência bacteriana em 791 pacientes principalmente com infecções moderadas e graves (63%) segundo a classificação IDSA/IWGDF evidenciou porcentagem de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* (38%)¹⁷. Outro estudo⁵⁰ referiu porcentagem maior de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* produtoras de ESBL em úlcera infectada do pé diabético, sendo 67,8% por método fenotípico e 81,9% por detecção molecular.

Acinetobacter baumannii (62,5%) foi a espécie resistente à carbapenêmicos mais isolada no estudo e todas as cepas de *Acinetobacter baumannii* foram resistentes a alguma classe de antimicrobiano. Também foi ressaltada resistência do gênero *Acinetobacter spp.* em estudo prospectivo com 222 pacientes que tinham sido tratados com antimicrobianos dias antes da inclusão, sendo metade resistente à cefalosporinas e um terço resistente à carbapenêmicos⁴². A existência de bactérias resistentes à carbapenêmicos é um desafio para os profissionais de saúde, pois diminui as opções terapêuticas, podendo conferir resistência a praticamente todos os beta-lactâmicos.

Neste estudo obteve-se baixa prevalência de VRE, quase 10,0% dos enterococos isolados. Resultado mais expressivo foi observado por outros autores⁴⁴, que notificaram VRE em 37,5% dos *Enterococcus spp.* isolados, contudo, a maioria dos pacientes tinha história de úlceras prévias (95,2%), contribuindo para maior exposição aos antimicrobianos. Enterococos são geralmente resistentes aos agentes antimicrobianos mais utilizados na clínica, e infecções causadas por VRE limitam mais as opções de terapêuticas com antimicrobiano.

Bactérias resistentes à carbapenêmicos e à cefalosporinas de terceira e quarta geração foram mais isoladas nas infecções leves (grau 1) e moderadas (grau 2), e bactérias resistentes à carbapenêmicos estiveram presentes em participantes com infecções graves (grau 3). Nesta investigação, bactérias resistentes à

carbapenêmicos associaram-se com infecções leves (grau 1) e graves (grau 3), com associação maior em infecções graves (10x) comparado com infecções leves (3,6x). Dessa forma, pacientes com infecções graduadas como 1 e 3 pela Classificação Wifl requerem tratamento empírico que inclua antimicrobiano com ação contra bactérias resistentes à carbapenêmicos. Ressalta-se que o isolamento dessas bactérias resistentes pode estar associado também com uso prévio de antimicrobianos e internações recorrentes, entretanto, o estudo sobre a associação dessas variáveis não foi foco deste trabalho. Não foi observado associação de bactérias resistentes com infecções moderadas (grau 2), entretanto, vale destacar que participantes com infecções moderadas (grau 2) tiveram uma taxa superior de amputação maior comparada dos participantes com infecções leves (grau 1), demonstrando que a presença da bactéria não influenciou no desfecho amputação. Esse resultado não foi possível confirmar na literatura, pois ainda não há estudos de associação entre microrganismos e os graus de infecção da Classificação Wifl. Contudo, a associação de bactérias multirresistentes em graus de úlcera segundo a classificação de Wagner verificou alto risco de úlceras profundas (graus 2 e 3), cujos resultados não foram estatisticamente significantes⁵¹. Bactérias resistentes estavam presentes principalmente em grau moderado, grau 3 da Classificação de Wagner e grau 3 da Classificação IDSA/IWGDF, em acompanhamento feito em 2017⁴⁶.

Além das associações encontradas entre os microrganismos isolados com os graus de infecção da Classificação Wifl, que poderão auxiliar na escolha do tratamento empírico na instituição, foi observado o isolamento de microrganismos (bactérias resistentes a cefalosporinas, carbapenêmicos, *Enterococcus spp.*, leveduras) que, *in vitro*, não são sensíveis ao principal tratamento empírico utilizado na instituição: cefepima e metronidazol. Dessa forma, o protocolo da antibioticoterapia empírica para o tratamento de úlcera infectada do pé diabético deverá ser reavaliado.

Neste trabalho, o estágio de risco de amputação da Classificação Wifl associou-se a elevado número de microrganismos isolados. O *Enterococcus faecalis* foi a espécie mais isoladas em estágio de risco muito baixo (estágio um) de amputação da Classificação Wifl, e *Staphylococcus aureus* foi a espécie mais isolada nos demais estágios de risco. *Enterococcus faecalis* associou-se com estágios de risco de amputação mais baixos da Classificação Wifl. Bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração foram as bactérias resistentes mais isoladas em estágios de risco de amputação mais baixos. Por outro lado, bactérias resistentes à

carbapenêmicos foram as bactérias resistentes mais isoladas em estágios de risco de amputação mais altos. Bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração associaram-se com estágio de risco muito baixo (estágio um) de amputação da Classificação Wlfl. Não há estudos na literatura que tenham associado microrganismos e estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl.

Verificou-se, durante a internação, que a taxa de amputação maior foi de 15,3% e a taxa de mortalidade foi de 2,0%. Em estudo anterior retrospectivo em 654 pacientes com úlcera infectada do pé diabético realizado por essa equipe na mesma instituição foram 21% de taxa de amputação e 12% de taxa de mortalidade⁵². Esse estudo foi realizado no período de 2007 a 2012, portanto, não existia a Classificação Wlfl e havia pouca participação multiprofissional. Analisando ambas as pesquisas, demonstrou-se que após a adoção da Classificação Wlfl, que estratifica o estágio de risco de perda do membro, e da multiprofissionalidade da equipe houve redução de 29% na taxa de amputação e de 83% na taxa de mortalidade. Vale ressaltar que, neste estudo, foi observada uma taxa de revascularização de 30% dos membros inferiores durante a internação contribuindo também para a redução da taxa de amputação maior.

Por outro lado, estudo transversal realizado em Sorocaba, São Paulo, com 100 pacientes com pé diabético documentou taxa de amputação maior intra-hospitalar de 61%⁵³. Em outro estudo transversal realizado em Goiana, Goiás, com 42 pacientes com pé diabético a taxa de amputação maior foi de 61,9%⁵⁴. Alguns hospitais no estado do Rio de Janeiro chegaram a apresentar taxas de amputação superiores a 70%⁵⁵.

Em centros de referência internacionais, as taxas de amputação maior têm sido mais próximas das observadas no presente estudo, variando de 14,2%⁵⁶ a 20,2%⁵⁷. Em locais onde existem serviços estruturados de saúde com hierarquização entre os cuidados primários, secundários e terciários consegue-se evitar que os pacientes cheguem aos hospitais em estágios avançados, reduzindo-se as taxas de amputação maior para 5%⁵⁸.

Os resultados do grupo aqui demonstrados foram melhores que a média nacional, são comparáveis aos centros de excelência europeus e americanos e se devem a dois quesitos: o uso da melhor evidência científica e a multidisciplinaridade, que aborda o paciente em todos seus aspectos.

No atual estudo, as espécies isoladas também foram associadas a amputação maior e óbito na internação. A dúvida se espécies microbianas são responsáveis por grandes desfechos (amputação maior e óbito) em pacientes com úlcera do pé diabético é levantada pela equipe desde estudo anterior, tendo inferido associação entre gêneros bacterianos e amputação maior^{10,41}.

O *Staphylococcus aureus* foi a espécie mais isolada em participantes submetidos à amputação maior na internação neste estudo. Contudo, nenhum microrganismo associou-se ao elevado risco de amputação, uma vez que também se apresentou em pacientes não amputados. Levantamento epidemiológico feito em Cingapura para avaliar fatores de risco para amputação maior em 202 pacientes internados por problema no pé diabético acusou que infecções por *Staphylococcus aureus* levaram a alto número de perda de membro⁵⁹. A mesma equipe deste trabalho realizou um estudo caso-controle retrospectivo no período de 2007 a 2012 na mesma instituição e, diferente do resultado do atual estudo, foi observado associação entre os gêneros bacterianos *Klebsiella spp.* e *Acinetobacter spp.* isolados em úlceras infectadas do pé diabético e amputação maior. Nesse estudo, todas as úlceras eram profundas, foram incluídas culturas positivas realizadas durante a internação e reinternação, foram analisados os gêneros bacterianos ao invés das espécies bacterianas⁴¹. Essas particularidades podem ter contribuído para a associação dos microrganismos com amputação maior. Além disso, ressalta-se que a microbiota pode alterar com o tempo.

Enterobacter aerogenes associou-se à significativo risco de óbito, contudo, houveram apenas dois casos deste desfecho e, por conseguinte, um grande intervalo de confiança. Por isto, essa associação pode ser questionável, embora os valores não tenham sido inferiores a um. Em estudo anterior realizado na mesma instituição pelos autores, *Morganella spp.* e *Acinetobacter spp.* foram os gêneros bacterianos mais isolados nas culturas de tecido profundo de úlceras infectadas do pé diabético em pacientes que foram submetidos à amputação maior e evoluíram para o óbito. No entanto, nenhum gênero bacteriano associou-se ao óbito¹⁰, como no presente estudo. Outros autores encontraram associação de outras espécies de bactéria com mortalidade: infecção por *Staphylococcus aureus* em úlcera do pé diabético pode representar risco adicional de até 2,4 vezes para mortalidade em um período de cinco anos comparado com infecção sem a existência dessa espécie⁶⁰; estudo multicêntrico

observacional na Turquia com 791 pacientes salientou associação do gênero *Klebsiella spp.* com mortalidade em pacientes com úlcera infectada do pé diabético¹⁷.

Mesmo sendo isoladas em amputação maior e óbito, as bactérias resistentes não aumentaram o risco desses desfechos, pois estavam também presentes nos participantes sobreviventes e não amputados. Entretanto, estudo prospectivo de úlcera infectada de pé diabético encontrou infecção com MRSA associada a elevado risco de amputação maior⁵⁹. Também foi registrada taxa de amputação menor e maior em pacientes com úlcera infectada por microrganismo multirresistentes²³. A colonização retal de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase foi um fator de risco significativo para mortalidade entre pacientes com úlcera infectada do pé diabético independentemente da gravidade da úlcera⁶¹.

Na literatura, as infecções das úlceras do pé diabético são consideradas de natureza polimicrobiana³⁷. Neste estudo, apesar de a maioria das úlceras avaliadas ser profunda (54,0%) e a maioria das infecções ser moderada e grave (65,0%), o isolamento foi predominantemente monomicrobiano. O crescimento de uma espécie na cultura pode estar relacionado ao uso de antimicrobiano antes da coleta do material para análise microbiológica, podendo ocorrer antes ou durante a internação⁶². A exposição a antimicrobianos pode eliminar microrganismos sensíveis e isolar os microrganismos resistentes ao tratamento^{42,44}, pois o antimicrobiano pode alcançar seu efeito máximo nas primeiras 72 horas de administração⁶³. Na instituição do estudo, o tratamento empírico é iniciado nos primeiros dias de hospitalização quando há infecção, podendo acontecer antes da coleta do material biológico, pois esta é realizada durante a cirurgia de desbridamento ou de amputação no bloco cirúrgico, que pode levar algumas horas a alguns dias após a admissão hospitalar. Portanto, quando é realizada a coleta do material biológico durante os procedimentos cirúrgicos, o paciente pode estar em uso de algum antimicrobiano, podendo mascarar o resultado microbiológico. O ideal seria realizar a coleta do tecido profundo antes de iniciar empiricamente a antibioticoterapia.

Além disso, o crescimento monomicrobiano pode ser justificado pela limitação do laboratório de microbiologia da instituição em não realizar cultura para anaeróbios estritos. Cultivar anaeróbios sempre foi um desafio para a microbiologia clínica em laboratórios de rotina. Estudo que examinou pacientes sem uso de antimicrobiano nos últimos 30 dias antes da inclusão, com úlcera crônica e odor fétido, recuperou anaeróbios, em associação com aeróbios, em 90% de sua amostra. Os autores

concluíram que anaeróbios são patógenos significativos em infecções profundas e que é necessário o uso de técnicas apropriadas de transporte e cultura para isolá-los¹⁸. Ao correlacionar o papel dos anaeróbios com os perfis clínicos e os resultados de pacientes com pé diabético séptico, o isolamento obtido foi de 23,8% anaeróbios na amostra. Verificaram que pacientes sépticos com febre no momento da admissão e com úlceras profundas tinham mais chances de abrigar infecções anaeróbias e que aqueles com infecções anaeróbias têm aumentado o risco de sofrer amputação, no entanto, a infecção anaeróbia não influenciou a mortalidade¹⁹.

Teste microbiológico fenotípico (manual ou automatizado) pode não ser o método mais apropriado para avaliar a natureza polimicrobiana das infecções de úlceras do pé diabético, visto que essa técnica não representa o microbioma quando comparado com teste molecular (genotípico)⁶⁴. A identificação bacteriana por culturas pode produzir resultados falso-negativos em pacientes que receberam antimicrobianos, além de ocorrerem falhas ao se identificar crescimento lento de patógenos fastidiosos e anaeróbicos. Identificação bacteriana por meio de sequenciamento de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA) são técnicas mais precisas^{64,65}, mas são necessários mais estudos para direcionar o uso clínico dos resultados encontrados⁶⁶.

Por fim, a literatura mostra que a infecção da úlcera, em especial úlceras crônicas, pode ser causada por biofilmes^{67,68}. Infecções causadas por biofilmes podem contribuir para cronicidade, recorrência, atraso na cicatrização e falhas no tratamento com antimicrobiano, pois biofilmes apresentam taxas de crescimento reduzidas e expressão gênica alterada, permitindo mais tolerância aos antimicrobianos e à resposta imune do hospedeiro. Entretanto, as técnicas usadas na identificação do biofilme ainda não são usadas em laboratórios clínicos de microbiologia e a maioria dos estudos sobre biofilmes é *in vitro* e em animais⁶⁹. Ainda não está claro se é clinicamente necessário direcionar a terapia antimicrobiana para todas as espécies identificadas⁶⁵. Entretanto, conhecer o perfil microbiológico da infecção local ajuda a definir o melhor regime de tratamento antimicrobiano empírico e sua associação com os desfechos.

Os pacientes com úlcera infectada do pé diabético admitidos na instituição estudada são considerados pacientes com saúde comprometida, como observado nos resultados encontrados neste trabalho. Verificou-se que dois terços dos participantes apresentavam infecções mais acentuadas (grau 2 e 3) segundo a Classificação Wifl.

Além disso, a maioria dos participantes eram hipertensos e alguns apresentavam concomitantemente doença arterial periférica, doença cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência renal. Nos resultados laboratoriais admissionais, observou-se PCR alto e leucocitose indicando presença de infecção com suas repercussões sistêmicas, possível quadro de desnutrição e anemia (valores limítrofes de hemoglobina). Evidenciou-se ainda controle glicêmico inadequado, provavelmente relacionado a mal controle medicamentoso e infecção arrastada. Durante a internação, observou-se aumento no valor de creatinina com possível associação ao uso de medicamentos nefrotóxicos, quadro frágil dos participantes ou uso de contrastes nefrotóxicos durante exames imaginológicos. Evidenciou-se também redução no valor da hemoglobina provavelmente devido a sangramentos intraoperatórios, desnutrição por jejum prolongado e hemodiluição por infusão endovenosa de soluções.

Neste estudo, a taxa de reinternação foi alta. Quase a metade (44,8%) dos participantes sobreviventes reinternou-se na instituição no período de um ano e quase dois terços (62,7%) dos participantes que reinternaram tiveram como motivo de internação a piora infecciosa da úlcera. A recorrência de ulceração nos pés diabéticos é comum. É estimado que aproximadamente 40% dos pacientes apresentem recorrência dentro de um ano após a cicatrização da úlcera⁴.

Estudo prospectivo foi conduzido com 247 pacientes com úlceras do pé diabético sem amputação maior prévia com seguimento de 10 anos. Em um ano de acompanhamento a taxa da primeira amputação maior observada foi de 8,7% e a taxa de mortalidade foi 15,4%¹². No atual trabalho, a taxa de amputação maior em um ano (21,4%) foi maior, entretanto, a amostra continha participantes com amputações maiores prévias e com maioria de participantes em estágios de risco alto. Em contrapartida, a taxa de mortalidade em um ano (10,2%) foi menor.

No período de um ano de seguimento, a taxa de amputação maior aumentou com o estágio de risco de amputação da Classificação Wlfl. Evidenciou-se que 57,1% das amputações ocorreram no estágio de risco alto (estágio quatro). Neste trabalho, estágio de risco de amputação associou-se a taxa de amputação, visto que as amputações maiores foram significativamente mais frequentes quando o risco foi considerado alto (estágio quatro) em relação ao risco considerado moderado (estágio três) (3,6 vezes). Vários autores avaliaram essa associação entre amputação maior e os estágios de risco de amputação da Classificação Wlfl. A maioria deles que

acompanhou pacientes com isquemia crônica identificou associação entre o aumento do estágio de risco com amputação maior em um ano⁷⁰⁻⁷⁴. Essa associação, porém, não foi observada nos estudos exclusivos com pacientes com diabetes *mellitus* com úlcera no pé, como neste estudo, independentemente se possuíam isquemia do membro inferior ou não^{75,76}. A razão para essa discordância de resultados pode estar nas características das diferentes populações estudadas.

Pacientes com diabetes *mellitus* com úlceras nos pés, com ou sem infecção, diferentemente deste estudo, em que todos apresentavam algum grau de infecção, obtiveram resultados que divergiram dos nossos, pois não encontraram associação entre amputação maior e estágios de risco^{75,76}. Deve-se ressaltar que outros autores que analisaram os fatores da Classificação Wlfl isoladamente apuraram associação entre infecção e o risco de amputação: a infecção aumentou o risco de amputação 5,7 vezes ($p=0,003$) no primeiro ano⁷⁷; a infecção no pé após revascularização aumentou o risco de amputação 17,8 vezes no primeiro mês de pós-operatório ($p<0,001$)⁷⁸; a infecção aumentou 1,5 vez a ocorrência de amputações maiores ($p<0,05$)⁷⁹. E resultado semelhante foi encontrado em outra pesquisa⁷², na qual a infecção aumentou 1,8 vez a chance de amputações maiores ($p<0,05$).

Os estágios de risco de amputação não se associaram ao óbito no atual estudo. Vários autores relataram que não foi possível avaliar risco para óbito pela Classificação Wlfl^{72,79-81}. Acredita-se que para a previsão da mortalidade em pacientes com ameaça do membro seja necessário avaliar, juntamente com a Classificação Wlfl, outros fatores de risco e comorbidades⁸¹.

Esta pesquisa apresentou limitações. Os dados foram obtidos em centro único, não sendo possível generalizar esses resultados para toda a população. Nesta amostra, o número de infecções grau 3 (sinais sistêmicos) e óbito intra-hospitalar foram baixos, devido aos critérios de inclusão e exclusão. Pacientes com infecção grau 3 têm alta taxa de mortalidade e provavelmente poderiam não ter chegado a tempo em hospitais terciários com equipe especializada. Outro fato relevante foi a limitação do laboratório em realizar culturas de anaeróbios estritos, assim como a maioria dos laboratórios clínicos hospitalares. Além disso, a maioria das coletas de tecidos foi realizada em pacientes em uso prévio de antimicrobiano.

Acredita-se serem necessários estudos adicionais que contenham análise de anaeróbios estritos, com pacientes sem uso prévio de antimicrobiano, para identificar a presença real de microrganismos, sensíveis e resistentes em amostras de úlcera

infectada do pé diabético. Com o perfil microbiológico de cada grau de infecção e associação do(s) patógeno(s) com os graus de infecção da Classificação Wlfl pode ser possível auxiliar os clínicos na escolha do antimicrobiano para o tratamento empírico. Ressalta-se a necessidade de atualizar periodicamente os dados sobre o perfil microbiológico e resistência de patógenos aos antimicrobianos em cada instituição.

6 CONCLUSÕES

A análise do perfil microbiológico de pacientes com úlceras infectadas do pé diabético revelou que:

- a) *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes* associaram-se com infecções graves em úlcera infectada do pé diabético. Bactérias resistentes à carbapenênicos associaram-se com infecções leves e graves. Nenhum dos microrganismos associou-se com infecções moderadas.
- b) *Enterococcus faecalis* e bactérias resistentes à cefalosporinas de terceira e quarta geração associaram-se com estágios de risco de amputação mais baixos. Nenhum dos microrganismos associou-se com estágios de risco de amputação mais altos.
- c) *Enterobacter aerogenes* associou-se ao óbito, contudo, nenhum dos microrganismos associou-se à amputação maior.
- d) *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais isolado, porém não se associou aos graus de infecção, aos estágios de risco de amputação, amputação maior e a óbito.

REFERÊNCIAS

1. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, *et al.* Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36 Suppl 1:e3268.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf2019.
3. Navarro TP, Dardik A, Junqueira D, Cisneros L. *Vascular Diseases for the non-specialist.* Cham, Switzerland: Springer; 2017.
4. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017; 376(24):2367-75.
5. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, *et al.* A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess.* 2015; 19(57):1-210.
6. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, *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):220-34.e1-2.
7. van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB. The impact of diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands. *J Diabetes Complic.* 1996; 10(6):325-30.
8. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care.* 1990; 13(5):513-21.
9. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Ostbye T, Graue M, *et al.* History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care.* 2009; 32(12):2193-9.
10. Cardoso NA, Cisneros LL, Machado CJ, Procópio RJ, Navarro TP. Risk factors for mortality among patients undergoing major amputations due to infected diabetic feet. *J Vasc Bras.* 2018; 17(4):296-302.
11. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: a systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2016; 55(3):591-9.

12. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, *et al.* Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care.* 2012; 35(10):2021-7.
13. Khan T, Plotkin A, Magee GA, Shin L, Woelfel SL, Ziegler KR, *et al.* Functional ambulatory status as a potential adjunctive decision-making tool following wound, level of ischemia, and severity of foot infection assessment. *J Vasc Surg.* 2020; 72(2):738-46.
14. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, *et al.* High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007; 50(1):18-25.
15. Boulton AJM, Armstrong DG, Hardman MJ, Malone M, Embil JM, Attinger CE, *et al.* Diagnosis and management of diabetic foot infections. Arlington, VA: American Diabetes Association; 2020.
16. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections: Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care.* 1996; 19(6):638-41.
17. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, *et al.* Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis.* 2018; 70:10-4.
18. Louie TJ, Bartlett JG, Tally FP, Gorbach SL. Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med.* 1976; 85(4):461-3.
19. Sasikumar K, Vijayakumar C, Jagdish S, Kadambari D, Raj Kumar N, Biswas R, *et al.* Clinico-microbiological profile of septic diabetic foot with special reference to anaerobic infection. *Cureus.* 2018; 10(3):e2252.
20. Chellan G, Shivaprakash S, Karimassery Ramaiyar S, Varma AK, Varma N, Thekkeparambil Sukumaran M, *et al.* Spectrum and prevalence of fungi infecting deep tissues of lower-limb wounds in patients with type 2 diabetes. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(6):2097-102.
21. Kumar D, Banerjee T, Chakravarty J, Singh SK, Dwivedi A, Tilak R. Identification, antifungal resistance profile, in vitro biofilm formation and ultrastructural characteristics of *Candida* species isolated from diabetic foot patients in Northern India. *Indian J Med Microbiol.* 2016; 34(3):308-14.
22. Ozturk AM, Taşbakan M, Metin DY, Yener C, Uysal S, Şimşir IY, *et al.* A neglected causative agent in diabetic foot infection: a retrospective evaluation of 13 patients with fungal etiology. *Turk J Med Sci.* 2019; 49(1):81-6.
23. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, *et al.* Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008; 34(4 Pt 1):363-9.

24. Ji X, Jin P, Chu Y, Feng S, Wang P. Clinical characteristics and risk factors of diabetic foot ulcer with multidrug-resistant organism infection. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014; 13(1):64-71.
25. Chaudhry WN, Badar R, Jamal M, Jeong J, Zafar J, Andleeb S. Clinico-microbiological study and antibiotic resistance profile of *mecA* and ESBL gene prevalence in patients with diabetic foot infections. *Exp Ther Med*. 2016; 11(3):1031-8.
26. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, *et al*. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997; 26(3):517-38.
27. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta*. 1954; 21(5-6):499-533.
28. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981; 2(2):64-122.
29. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20 Suppl 1:S90-5.
30. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, *et al*. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12):e132-73.
31. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, *et al*. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36 Suppl 1:e3273.
32. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
33. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
34. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
35. Gonçalves J. Soluções para o problema de separação quase completa em regressão logística. Dissertação (Mestrado em Estatística) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
36. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med*. 1999; 16(9):767-71.

37. Ramani A, Ramani R, Shivananda PG, Kundaje GN. Bacteriology of diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol.* 1991; 34(2):81-7.
38. Ohki AV, de Castro Galvão R, Marques CG, dos Santos VP, Júnior VC, Caffaro RA. Perfil microbiológico nas infecções profundas do pé diabético. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2010; 55(1):15-7.
39. Perim MC, Borges JC, Celeste SR, Orsolin Ede F, Mendes RR, Mendes GO, *et al.* Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015; 48(5):546-54.
40. Laakso M, Kiiski J, Karppelin M, Helminen M, Kaartinen I. Pathogens causing diabetic foot infection and the reliability of the superficial culture. *Surg Infect (Larchmt).* 2020.
41. Cardoso NA, Cisneiros LL, Machado CJ, Cenedezi JM, Procópio RJ, Navarro TP. Bacterial genus is a risk factor for major amputation in patients with diabetic foot. *Revo Col Bras Cir.* 2017; 44(2):147-53.
42. Rastogi A, Sukumar S, Hajela A, Mukherjee S, Dutta P, Bhadada SK, *et al.* The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India. *J Diabetes Complic.* 2017; 31(2):407-12.
43. Li X, Qi X, Yuan G, Ju S, Yu Z, Deng W, *et al.* Microbiological profile and clinical characteristics of diabetic foot infection in northern China: a retrospective multicentre survey in the Beijing area. *J Med Microbiol.* 2018; 67(2):160-8.
44. Najari HR, Karimian T, Parsa H, QasemiBarqi R, Allami A. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections in two tertiary hospitals of Iran. *Foot (Edinb).* 2019; 40:54-8.
45. Carvalho CB, Neto RM, Aragão LP, Oliveira MM, Nogueira MB, Forti AC. Pé diabético: análise bacteriológica de 141 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48:406-13.
46. Xie X, Bao Y, Ni L, Liu D, Niu S, Lin H, *et al.* Bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot ulcer in Guangzhou, Southern China: Focus on the differences among different Wagner's grades, IDSA/IWGDF Grades, and Ulcer Types. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017:8694903.
47. Parks C, Nguyen S. Bacteriologic analysis of bone biopsy from diabetic foot infections within a VA patient population. *Foot (Edinb).* 2019; 38:1-3.
48. Kananizadeh P, Ohadian Moghadam S, Sadeghi Y, Rahimi Foroushani A, Adibi H, Pourmand MR. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolated from diabetic foot infection. *Iran J Pathol.* 2019; 14(4):329-37.

49. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, Yang BQ, Yuan Y, Wei Q, *et al.* Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from foot ulcers in diabetic patients in a Chinese care hospital: risk factors for infection and prevalence. *J Med Microbiol.* 2010; 59(Pt 10):1219-24.
50. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Study of plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamase-producing strains of enterobacteriaceae, isolated from diabetic foot infections in a North Indian tertiary-care hospital. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14(4):315-24.
51. Datta P, Chander J, Gupta V, Mohi GK, Attri AK. Evaluation of various risk factors associated with multidrug-resistant organisms isolated from diabetic foot ulcer patients. *J Lab Physicians.* 2019; 11(1):58-62.
52. Costa RHR, Cardoso NA, Procópio RJ, Navarro TP, Dardik A, de Loiola Cisneros L. Diabetic foot ulcer carries high amputation and mortality rates, particularly in the presence of advanced age, peripheral artery disease and anemia. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev.* 2017; 11:S583-S7.
53. Quilici V, Teresa M, Fiol D, de Sá F, Franzin Vieira AE, Toledo MI. Risk factors for foot amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection. *J Diabetes Res.* 2016; 2016:8931508.
54. Cássia Oliveira J, Santos Taquary SA, Melo Barbosa A, Veronesi RJB. Pé diabético e amputações em pessoas internadas em hospital público: estudo transversal. *ABCS Health Sci.* 2016; 41(1):34-9.
55. Junqueira F. Rio é o estado do Sudeste que mais mutila pacientes diabéticos: uma amputação a cada 2 horas e 40 minutos: Extra; 2019 Disponível em: <https://extra.globo.com/noticias/rio/rio-o-estado-do-sudeste-que-mais-mutila-pacientes-diabeticos-uma-amputacao-cada-2-horas-40-minutos-24072034.html>.
56. Yusof NM, Ab Rahman J, Zulkifly AH, Che-Ahmad A, Khalid KA, Sulong AF, *et al.* Predictors of major lower limb amputation among type II diabetic patients admitted for diabetic foot problems. *Singapore Med J.* 2015; 56(11):626-31.
57. Bruun C, Siersma V, Guassora A, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with Type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabetic Med.* 2013; 30(8):964-72.
58. Moon K-C, Kim S-B, Han S-K, Jeong S-H, Dhong E-S. Risk Factors for major amputation in hospitalized diabetic patients with forefoot ulcers. *Diabetes Res Clin Prac.* 2019:107905.
59. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JL, Lin CB, Neo S, *et al.* Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complic.* 2008; 22(2):77-82.

60. Mantey I, Hill RL, Foster AV, Wilson S, Wade JJ, Edmonds ME. Infection of foot ulcers with *Staphylococcus aureus* associated with increased mortality in diabetic patients. *Commun Dis Public Health*. 2000; 3(4):288-90.
61. Tascini C, Lipsky BA, Iacopi E, Ripoli A, Sbrana F, Coppelli A, *et al*. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(8):790.e1-3.
62. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, Hatipoglu M, Onem Y, Uzun G, *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.
63. Ahmadishooli A, Davoodian P, Shoja S, Ahmadishooli B, Dadvand H, Hamadiyan H, *et al*. Frequency and antimicrobial susceptibility patterns of diabetic foot infection of patients from Bandar Abbas District, Southern Iran. *J Pathog*. 2020.
64. Sadeghpour Heravi F, Zakrzewski M, Vickery K, Armstrong DG, Hu H. Bacterial diversity of diabetic foot ulcers: Current status and future perspectives. *J Clin Med*. 2019; 8(11):1935.
65. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013; 62(3):923-30.
66. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, *et al*. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36 Suppl 1:e3280.
67. Banu A, Noorul Hassan MM, Rajkumar J, Srinivasa S. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: A prospective study. *Australas Med J*. 2015; 8(9):280-5.
68. Al-Joufi FA, Aljarallah KM, Hagra SA, Al Hosiny IM, Salem-Bekhit MM, Youssof AME, *et al*. Microbial spectrum, antibiotic susceptibility profile, and biofilm formation of diabetic foot infections (2014-18): a retrospective multicenter analysis. *3 Biotech*. 2020; 10(7):325.
69. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, Leaper DJ, McBain AJ, Malone M, *et al*. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen*. 2017; 25(5):744-57.
70. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, *et al*. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg*. 2014; 60(6):1535-42.
71. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills Sr JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015; 61(4):939-44.

72. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Guzman RJ, Wyers MC, Hamdan AD, *et al.* Predictive ability of the SVS Wifl Classification system following first-time lower Extremity revascularizations. *J Vasc Surg.* 2017; 65(3):695-704.
73. Ward R, Dunn J, Clavijo L, Shavelle D, Rowe V, Woo K. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high Wifl amputation scores. *Ann Vasc Surg.* 2017;38:84-9.
74. van Haelst STW, Teraa M, Moll FL, de Borst GJ, Verhaar MC, Conte MS. Prognostic value of the Society for Vascular Surgery Wound, ischemia, and foot Infection (Wifl) classification in patients with no-option chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2018; 68(4):1104-13.e1.
75. Orus MPV, Iglesias-Soria T, Martínez-Indart L, Arana-Arri E, Gaztambide-Saez S. Evaluation of the Wifl classification system in older patients with diabetes Wounds International. 2017; 8(4):23-7.
76. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, *et al.* The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (Wifl) Classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2017; 65(6):1698-705.e1.
77. Mayor J, Chung J, Zhang Q, Montero-Baker M, Schanzer A, Conte MS, *et al.* Using the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection classification to identify patients most likely to benefit from revascularization. *J Vasc Surg.* 2019; 70(3):776-85.e1.
78. Leithead C, Novak Z, Spangler E, Passman MA, Witcher A, Patterson MA, *et al.* Importance of postprocedural Wound, Ischemia, and foot Infection (Wifl) restaging in predicting limb salvage. *J Vasc Surg.* 2018; 67(2):498-505.
79. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Meng Y, Wyers MC, Hamdan AD, *et al.* Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (Wifl) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016; 64(3):616-22.
80. Causey MW, Ahmed A, Wu B, Gasper WJ, Reyzelman A, Vartanian SM, *et al.* Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg.* 2016; 63(6):1563-73. e2.
81. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, *et al.* Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (Wifl) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg.* 2017; 66(2):488-98. e2.

ANEXO E APÊNDICES

Anexo A – Parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "DAP"-Avaliação prospectiva de pacientes com doença arterial periférica submetidos a diferentes procedimentos terapêuticos.

Pesquisador: Tullio Pinho Navarro

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 37412914.3.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Envio do relatório parcial do subprojeto: Perfil microbiológico de bactérias

Data do Envio: 06/02/2019

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.224.885

Apresentação da Notificação:

O projeto consiste em uma emenda do projeto "DAP-Avaliação prospectiva de pacientes com doença arterial periférica submetidos a diferentes procedimentos terapêuticos".

Trata-se de um estudo prospectivo do tipo coorte.

De acordo com o apresentado, até o momento já foram incluídos 104 pacientes no estudo. Eles desejam incluir 100 pacientes com culturas positivas em amostra biológica de tecido profundo e, por enquanto 78 pacientes atendem este critério.

Objetivo da Notificação:

Explicitar as atividades desenvolvidas no projeto até o momento, enfatizando os procedimentos que afetam diretamente os participantes.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad. Sl 2008

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4602

E-mail: ceep@pq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.224.685

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios não foram apresentados nesta versão do relatório parcial da pesquisa.

Não foi informado nenhuma ocorrência de desconfortos físicos, emocionais ou morais, comprometendo os participantes,

De acordo com os pesquisadores o presente estudo implica apenas na coleta e no armazenamento de dados obtidos a partir dos prontuários clínicos. Relatam que esses dados são confidenciais e não serão divulgadas, em hipótese alguma, de forma que permita a identificação do participante.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O projeto é relevante na área de Ciências da Saúde. Tem como objetivo identificar o perfil microbiológico de bactérias patogênicas de úlceras infectadas em pacientes com pé diabético atendidos no Serviço de Cirurgia Vascular no Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Nesta apresentação de relatório parcial, os pesquisadores informam que:

- Não foi recomendada nenhuma alteração ou adequação de algum aspecto do projeto;
- Não foi necessário realizar nenhum tipo de indenização;
- Não houve retorno social da pesquisa;
- Não foi publicado resultados parciais deste estudo;
- Que não houve necessidade de alteração ou adequação de nenhum aspecto do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi anexado o Relatório Parcial de Pesquisa referente ao período de 21/03/2018 a 04/02/2019 de desenvolvimento do Projeto.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que todos os aspectos do relatório foram satisfatoriamente respondidos e que não foi solicitada nenhuma alteração ou adequação de algum aspecto do projeto, SIM, sou a favor da aprovação do Relatório Parcial do projeto "Perfil microbiológico de bactérias patogênicas de úlcera infectada em pacientes com pé diabético", pesquisador responsável Túlio Pinho Navarro.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31208

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4500

E-mail: coop@ppq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.204.005

notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	PE_DIABETICO_RELATORIO_PARCIA L.pdf	06/02/2019 13:28:18	Tullio Pinho Navaro	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 26 de Março de 2019

Assinado por:

Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31208

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4932

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Perfil microbiológico de bactérias patogênicas de úlcera infectada em pacientes com pé diabético.

Centro de Pesquisa: Hospital Risoleta Tolentino Neves

Pesquisador Responsável: Dr. Túlio Pinho Navarro

Comitê de Ética em Pesquisa:

Comitê de Ética Em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6.627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005, *Campus* Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil, CEP: 31270-901.

Email: coep@prpq.ufmg.br, telefone: (31) 3409-4592

1 - INFORMAÇÃO

Seu médico convidou você para participar de uma pesquisa de acompanhamento chamada “**Perfil microbiológico de bactérias patogênicas de úlcera infectada em pacientes com pé diabético**”. O Dr. Túlio Pinho Navarro é o médico responsável por esta pesquisa que será conduzida no Hospital Risoleta Tolentino Neves. Use o tempo que for necessário para ler estas informações e perguntar ao seu médico e equipe todas as dúvidas que você possa ter. Antes de decidir participar deste estudo, você pode querer conversar com seu médico, familiares e amigos. Sua participação neste estudo é voluntária. Se você preferir não participar, essa decisão não irá afetar seu tratamento em sentido algum.

2 - OBJETIVO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Seu médico convidou você para participar desta pesquisa, porque você é um paciente diabético e possui ferida em seu pé (pé diabético). Paciente diabético pode perder a sensibilidade nos membros inferiores e não perceber que machucou alguma região dos pés. Além disso, o paciente diabético pode ter entupimento das artérias que irrigam os membros inferiores, dificultando a circulação nesse local e podendo formar feridas espontâneas nos pés. Entre 40 e 80% dessas feridas podem se infeccionar. Uma ferida pode ser infectada por uma ou mais espécies de bactérias e, nesses casos, o tratamento com antibióticos é necessário. Dependendo da gravidade da ferida e infecção, o paciente pode ser submetido a procedimentos cirúrgicos como

desbridamento, ou seja, retirada do tecido morto que envolve a ferida, e/ou amputação dos artelhos e/ou do pé e/ou amputação da perna e/ou da coxa. A revascularização é realizada em casos de dificuldade na circulação dos pés.

Esta pesquisa tem o objetivo de identificar quais bactérias patogênicas estão presentes nas feridas infectadas nos pés de pacientes diabéticos atendidos no Serviço de Cirurgia Vascular no Hospital Risoleta Tolentino Neves. Além disso, identificar se alguma bactéria detectada na ferida é resistente a antibióticos, ou seja, não é eliminada por algum antibiótico, e se você foi infectado durante a internação por uma bactéria diferente da bactéria identificada quando você entrou no hospital.

3 - DESCRIÇÃO DO ESTUDO

INTERNAÇÃO

Durante a sua internação no hospital seu médico ou a equipe farão algumas perguntas a você, como: qual a sua escolaridade, há quanto tempo você tem diabetes, quando apareceu a ferida e por que e se você está usando algum antibiótico para tratamento da ferida.

Além disso, iremos acessar os resultados de alguns exames em seu prontuário. Esses exames não serão exames extras, ou seja, você não os fará porque está participando deste estudo. São exames já realizados na rotina médica.

- Exames de sangue;
- exame de índice tornozelo-braquial (ITB): nesse exame a sua pressão arterial será medida simultaneamente em seu braço e na perna em que encontra a ferida, com um aparelho que mede a pressão arterial. Essas medidas são utilizadas para determinar se existe estreitamento (entupimento) nas artérias que irrigam os seus pés;
- coleta de tecido profundo de sua ferida para que seja possível identificar qual(is) bactéria(s) é(são) responsável(is) pela infecção.

RETORNOS AMBULATORIAIS

Está previsto que você retorne ao ambulatório do hospital para realizar consultas para acompanhar o seu tratamento depois de sete dias, três meses, seis meses e 12 meses da data de sua alta do hospital. Se, porém, o seu médico e equipe acharem necessário que você retorne mais vezes, você será informado(a). Durante

esses retornos, seu médico irá perguntar sobre qual(is) antibiótico(s) você está tomando. Além disso, o seu médico e equipe avaliarão sua ferida.

FOTOGRAFIAS

Em sua admissão (entrada no hospital), durante a internação, antes de receber alta do hospital e nos retornos ambulatoriais iremos fotografar sua ferida para acompanhar a evolução do tratamento.

4- RISCOS E BENEFÍCIOS

Você não terá riscos à saúde por participar desta pesquisa, pois iremos apenas acompanhar o seu tratamento com registros de informações.

Um dos riscos seria a sua identificação, pois a maioria das informações estará disponível no prontuário eletrônico. Para evitar tal ocorrência, o instrumento para coleta dos dados não conterá itens que permitam o registro do seu nome e somente os pesquisadores terão acesso aos dados. Iremos garantir a você o sigilo e privacidade dos dados coletados e das fotografias da ferida durante toda a sua participação da pesquisa, inclusive nos resultados, de forma que as informações e imagens não serão identificadas com o seu nome.

Ao participar desta pesquisa você não terá qualquer benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes para melhorar a forma de abordagem e tratamento de pacientes com a doença semelhante à sua. O pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.

5- AUTORIZAÇÃO

Para participar desta pesquisa gostaríamos de sua autorização voluntária para coleta e armazenamento de dados a partir de informações fornecidas por você e obtidas no seu prontuário clínico, além de fotografias de sua ferida em cada período estabelecido pela pesquisa. Não haverá procedimentos extras do relatado acima por participar nesta pesquisa.

6- GARANTIA DE CONFIDENCIALIDADE

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados do(a) voluntário(a) serão identificados com as iniciais e o número do

prontuário, e não com o seu nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

Ao assinar o presente termo de consentimento, você está autorizando o Dr. Túlio Pinho Navarro e sua equipe de pesquisa a utilizar as informações contidas no prontuário eletrônico e fotografar suas feridas.

Este termo de consentimento não tem prazo de validade. Seus dados ficarão arquivados em computadores e em pastas a que somente os pesquisadores terão acesso e permanecerão guardadas pelo período mínimo de cinco anos.

7- VOLUNTARIEDADE

Sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária. Você pode se recusar a participar e tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer influência no seu tratamento médico. Se você decidir retirar-se do estudo, você terá que informar à equipe de pesquisa para que a sua participação possa ser encerrada de forma controlada. Isso não levará a qualquer prejuízo do seu tratamento e sua continuidade.

8- CUSTOS

Você não será pago para participar desta pesquisa. Também não precisará gastar extra para participar. Você não está abrindo mão de quaisquer direitos na forma da lei ao assinar o presente termo de consentimento.

9- DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, favor entrar em contato com o Dr. Túlio Pinho Navarro e equipe no telefone (31) 3282-4403 ou (31) 98434-3573.

Se você tiver alguma dúvida sobre seus direitos, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais localizado na Avenida Antônio Carlos, 2º andar, sala 2005 na Unidade Administrativa - CEP: 31270-901 - Belo Horizonte – Minas Gerais, telefone (31) 3409-4592.

10- ASSINATURAS

Para participar deste estudo você (ou seu representante legal) deve assinar e datar pessoalmente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Seu representante legal assinará em seu nome caso você não possa ler e assinar este

documento. E nesse caso você colocará sua impressão digital no campo de assinatura do paciente.

Assinando este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você estará confirmando o seguinte:

- a) Que leu (ou alguém leu para você) todas as informações deste documento e teve tempo para pensar sobre elas;
- b) que todas as suas dúvidas foram devidamente esclarecidas;
- c) que você concorda voluntariamente em participar deste estudo, seguir os procedimentos do estudo e fornecer as informações necessárias ao médico ou outros membros da equipe médica, conforme requisitado;
- d) que você tem liberdade de sair do estudo a qualquer momento;
- e) que recebeu uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todas as páginas deste Consentimento Livre e Esclarecido devem ser rubricadas por você e pelo seu médico do estudo.

Nome do Paciente: _____

Assinatura do Paciente:

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador:

Data: ____/____/____

Apêndice B – Questionário

PÉ DIABÉTICO – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Participante: _____
 Data de nascimento: ____/____/____
 Pesquisador: _____
 Número do registro no hospital: _____
 Endereço: _____
 Telefones: (____) _____ (____) _____

FORMULÁRIO PÉ DIABÉTICO

Iniciais do participante: _____
 Idade: _____
 Sexo: ___ Masculino ___ Feminino
 Data de Internação: ____/____/____
 Data alta hospitalar: ____/____/____
 Membro inferior avaliado: ___ Direito ___ Esquerdo
 Amputação prévia membro inferior direito: _____
 Amputação prévia membro inferior esquerdo: _____
 Comorbidades: _____
 WIFI: grau úlcera: _____ grau isquemia: _____ grau infecção: _____
 Estágio de risco amputação: _____

Exames laboratoriais:

Hemoglobina: _____	Hemoglobina glicada: _____
Creatinina: _____	Albumina: _____
Leucócitos: _____	Plaquetas: _____
PCR: _____	RNI: _____
Maior Creatinina: _____	Menor hemoglobina: _____

Cirurgias:

Data da cirurgia: ____/____/____ Tipo de cirurgia: _____

Antimicrobiano:

Nome: _____
 Data de início: ____/____/____ Data de fim: ____/____/____

Cultura de tecido profundo:

Data da coleta: ____/____/____ Data da liberação do resultado: ____/____/____
 Espécie(s): _____
 Antibiograma: _____

Óbito:

Data do óbito: ____/____/____ Motivo do óbito: _____

Acompanhamento de 1 ano:

Reinternou: ____ Não ____ Sim

Data de internação: ____/____/____ Data da alta hospitalar: ____/____/____

Motivo da internação: _____

Cirurgias durante a internação:

Data da cirurgia: ____/____/____ Tipo de cirurgia: _____

Óbito durante o seguimento:

Data do óbito: ____/____/____ Motivo do óbito: _____

Data do último contato com o participante: ____/____/____

Apêndice C – Antimicrobianos usados no antibiograma

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

TABELA 23 - Relação de antibacterianos testados para cada bactéria isolada de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN (continua)

Bactérias	Ac. Fusídico	Ac Nalidixico	Amicacina	Ampicilina	Ampicilina/ Sulbactam	Amoxicilina/ Ac clavulânico	Aztreonam	Benzilpenicilina	Cefepima
<i>Staphylococcus aureus</i>	X							X	
<i>Enterococcus faecalis</i>				X		X		X	
<i>Enterococcus faecium</i>				X		X		X	
<i>Streptococcus agalactiae</i>								X	
<i>Escherichia coli</i>		X	X		X	X			X
<i>Proteus mirabilis</i>			X	X	X	X			X
<i>Morganella morganii</i>			X			X			X
<i>Serratia marcescens</i>			X	X	X	X			X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			X	X	X	X			X
<i>Enterobacter cloacae</i>			X			X			X
<i>Enterobacter aerogenes</i>			X	X	X	X			X
<i>Citrobacter koseri</i>			X			X			X
<i>Citrobacter freundii</i>			X			X			X
<i>Citrobacter braakii</i>			X			X			X
<i>Proteus hauseris</i>			X			X			X
<i>Proteus penneri</i>			X			X			X
<i>Providencia stuartii</i>		X	X						X
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			X				X		X
<i>Acinetobacter baumannii</i>			X		X				X
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>									
<i>Aeromonas hydrophila</i>			X			X			X

TABELA 23 - Relação de antibacterianos testados para cada bactéria isolada de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN (continuação)

Bactérias	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Cefalotina	Cefotaxima	Ciprofloxacina	Ceftarolina	Clindamicina
<i>Staphylococcus aureus</i>						X	X	X
<i>Enterococcus faecalis</i>						X		X
<i>Enterococcus faecium</i>						X		X
<i>Streptococcus agalactiae</i>						X		X
<i>Escherichia coli</i>	X	X	X			X		
<i>Proteus mirabilis</i>	X	X			X	X		
<i>Morganella morganii</i>		X	X			X		
<i>Serratia marcescens</i>	X	X	X	X	X	X		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X	X	X	X	X	X		
<i>Enterobacter cloacae</i>		X	X			X		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	X	X	X		X	X		
<i>Citrobacter koseri</i>		X	X			X		
<i>Citrobacter freundii</i>		X	X			X		
<i>Citrobacter braakii</i>		X	X			X		
<i>Proteus hauseris</i>		X	X			X		
<i>Proteus penneri</i>		X	X			X		
<i>Providencia stuartii</i>		X	X			X		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X					X		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	X	X				X		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
<i>Aeromonas hydrophila</i>		X	X			X		

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

TABELA 23 - Relação de antibacterianos testados para cada bactéria isolada de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN (continuação)

Bactérias	Clorafenicol	Colistina	Daptomicina	Eritromicina	Ertapenem	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacina
<i>Staphylococcus aureus</i>			X	X		X		X
<i>Enterococcus faecalis</i>	X		X	X				X
<i>Enterococcus faecium</i>				X				X
<i>Streptococcus agalactiae</i>								
<i>Escherichia coli</i>		X			X	X	X	
<i>Proteus mirabilis</i>					X	X		
<i>Morganella morganii</i>					X	X		
<i>Serratia marcescens</i>		X			X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		X			X	X	X	X
<i>Enterobacter cloacae</i>					X	X		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		X			X	X	X	X
<i>Citrobacter koseri</i>					X	X		
<i>Citrobacter freundii</i>					X	X		
<i>Citrobacter braakii</i>					X	X		
<i>Proteus hauseris</i>					X	X		
<i>Proteus penneri</i>					X	X		
<i>Providencia stuartii</i>					X	X		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		X				X	X	X
<i>Acinetobacter baumannii</i>		X				X	X	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								X
<i>Aeromonas hydrophila</i>						X		

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

TABELA 23 - Relação de antibacterianos testados para cada bactéria isolada de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN (continuação)

Bactérias	Linezolida	Meropenem	Moxifloxacina	Nitrofurantoína	Norfloxacina	Oxacilina	Rifampicina	Penicilina
<i>Staphylococcus aureus</i>	X		X	X	X	X	X	
<i>Enterococcus faecalis</i>	X		X		X			X
<i>Enterococcus faecium</i>	X		X		X			X
<i>Streptococcus agalactiae</i>	X		X		X			
<i>Escherichia coli</i>		X		X	X			
<i>Proteus mirabilis</i>		X						
<i>Morganella morganii</i>		X						
<i>Serratia marcescens</i>		X	X					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		X						
<i>Enterobacter cloacae</i>		X						
<i>Enterobacter aerogenes</i>		X						
<i>Citrobacter koseri</i>		X						
<i>Citrobacter freundii</i>		X						
<i>Citrobacter braakii</i>		X						
<i>Proteus hauseris</i>		X						
<i>Proteus penneri</i>		X						
<i>Providencia stuartii</i>		X		X	X			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		X						
<i>Acinetobacter baumannii</i>		X						
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
<i>Aeromonas hydrophila</i>		X						

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

TABELA 23 - Relação de antibacterianos testados para cada bactéria isolada de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN (conclusão)

Bactérias	Piperacilina/ Tazobactam	Polimixina B	Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Teicoplanina	Tetraciclina	Ticarcilina/ Clavulanato	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>			X	X			X
<i>Enterococcus faecalis</i>			X	X	X		X
<i>Enterococcus faecium</i>				X	X		X
<i>Streptococcus agalactiae</i>				X			X
<i>Escherichia coli</i>	X		X				
<i>Proteus mirabilis</i>	X		X				
<i>Morganella morganii</i>	X		X				
<i>Serratia marcescens</i>	X		X		X	X	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X		X		X	X	
<i>Enterobacter cloacae</i>	X		X				
<i>Enterobacter aerogenes</i>	X		X		X	X	
<i>Citrobacter koseri</i>	X		X				
<i>Citrobacter freundii</i>	X		X				
<i>Citrobacter braakii</i>	X		X				
<i>Proteus hauseris</i>	X		X				
<i>Proteus penneri</i>	X		X				
<i>Providencia stuartii</i>	X		X				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X	X				X	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	X		X				
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			X				
<i>Aeromonas hydrophila</i>	X		X				

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

TABELA 24 - Relação de antifúngicos testados para cada fungo isolado de 100 culturas de 98 participantes com úlcera infectada do pé diabético avaliados no período de fevereiro de 2017 a março de 2019 no HRTN

Fungos	Anfotericina B	Caspofunfina	Fluconazol	Flucitosina	Micafungina	Voriconazol
<i>Candida albicans</i>	X	X	X	X	X	X
<i>Candida parapsilosis</i>	X	X	X		X	X
<i>Candida tropicalis</i>	X	X	X		X	X

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves