

**Universidade Federal do Espírito Santo
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas**

Julianne Soares Jardim Lacerda Batista

**Impacto das características clínico-epidemiológicas e microbiológicas
sobre os custos do tratamento de úlceras do pé diabético**

**Vitória - ES
2023**

Julianne Soares Jardim Lacerda Batista

**Impacto das características clínico-epidemiológicas e microbiológicas
sobre os custos do tratamento de úlceras do pé diabético**

Tese apresentada ao Programa Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pinto Schuenck
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Creuza Rachel Vicente

**Vitória - ES
2023**

À minha avó Júlia, minha mãe Julicéia e ao meu tio Julimar. Sempre pensei em vocês no desenvolvimento deste trabalho. Que viver com a diabetes possa ser um estímulo ao autocuidado com vistas a dias melhores, com qualidade de vida.

Aos pacientes com pé diabético que participaram deste estudo, especialmente aqueles que perderam seus membros ou parte deles. Meu desejo é que este tipo de intervenção não seja mais necessária por causa da diabetes.

Agradecimentos

À Deus, por me permitir viver esta oportunidade e sustentar minha vida até aqui.

Ao meu esposo, Cleiton, e minha filha Mariana, fonte de amor e motivação nessa jornada.

Aos meus pais, Joel e Julicéia, meus irmãos, Júnior e Júlia, e todos os meus familiares, por me apoiarem e me estimarem mais do que eu mesma.

Ao meu orientador, Prof. Ricardo Schuenck, agradeço todas as oportunidades de crescimento, pela confiança, paciência, correções, conselhos e a dedicação neste trabalho. O tempo que eu estive no LabCAS foi essencial para minha formação como pessoa e como profissional, que vai além do apresentado aqui nesta tese e que vou carregar por toda a minha vida. Muito obrigada.

À minha coorientadora, Prof.^a Rachel Vicente, por todas as sugestões de melhorias, pela gentileza, simpatia e disponibilidade em ensinar tão bem os diversos aspectos da epidemiologia.

Ao Dr. Bil Bassetti, pela parceria, confiança, paciência e aprendizado compartilhado.

À Thaís Kaiser, pelo cuidado com as amostras microbiológicas.

À Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Estadual Central (HEC) “Dr. Benício Tavares Pereira” e todos os funcionários do HEC que contribuíram para execução deste trabalho.

Aos colegas do LabCAS: Nayara, Marcos, Ana Paula, Letícia, Maycon, Júlia, Allana e Ágatha, pelo convívio, parceria e conhecimento dispensados, especialmente, à Mirla e Monalessa, por também dividirem os fardos e caminharem junto comigo.

Aos colegas dos laboratórios vizinhos, RESBAC e LabVig, que sempre me ajudaram em diversas situações, especialmente, à Caroline e Lays.

Aos técnicos, por todo aprendizado e partilhar de vida, especialmente, Simone (minha companheira do 516 – T. Ibes), Geraldo, Alex, Brena e Gláucia.

Aos alunos de iniciação científica júnior da EEEFM “Belmiro Teixeira Pimenta” do município da Serra-ES, à Prof.^a Ágda Gera, ao Maycon Carvalho e ao Prof. Ricardo Schuenck, por trazerem mais significado ao tema central desta tese por meio da divulgação e educação em saúde.

Aos professores que participaram de toda minha formação desde os primórdios, principalmente, Prof. Francisco Crispim, Prof.^a Elis Regina e Prof.^a Ágda Gera. Aos professores do Centro Universitário Norte do Espírito Santo (CEUNES/UFES), pela minha formação acadêmica e incentivo à pesquisa, especialmente, às professoras Penha Piccolo, Vanessa Beijamini e Débora Gradella. Ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCFAR), pela base para cursar mais esta Pós-Graduação.

À Universidade Federal do Espírito Santo e ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI/UFES).

Aos professores do PPGDI, gostaria de agradecer a convivência, aprendizado e por serem inspiração, especialmente:

Aqueles que consolidaram conceitos importantes, e, mais que isso, compartilharam com paixão os temas da vida deles, especialmente, Prof. Crispim Cerutti, Prof. Aloísio Falqueto, Prof.^a Silvia Almeida e Prof. Jaime Pinto.

Aqueles que compartilharam a microbiologia, que deram ferramentas e me fizeram ver com encantamento o mundo microbiano e seus desafios dentro das doenças infecciosas, especialmente, o Prof. Ricardo Schuenck, a Prof.^a Liliana Spano e a Prof.^a Kênia Valéria dos Santos.

Aos que possibilitaram profundas reflexões sobre as doenças infecciosas e sobre a nossa forma de ver e agir no mundo, especialmente, Prof. Carlos Graeff, Prof.^a Patrícia Deps, Prof.^a Blima Fux, Prof.^a Angélica Espinosa e Prof. Moisés Palaci.

Aquelas que permitiram a integração da Universidade com a comunidade e possibilitaram momentos de aprendizado e significância, por meio da extensão, especialmente, às professoras Ana Paula Ferreira e Sarah Tavares.

Às agências de fomento, especialmente à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

PREÂMBULO

Esta tese está organizada em três capítulos. Para fins de contextualização, contará com uma breve introdução e uma revisão de literatura relativa a todos os assuntos abordados nestes capítulos. Os capítulos 1 e 2 referem-se a dois artigos científicos, um enviado à publicação e outro já publicado, respectivamente. O capítulo 3 refere-se a um livro publicado. Dessa forma, o material e métodos, os resultados, a discussão e as conclusões de tudo aquilo que foi realizado durante o Doutorado estão apresentados separadamente nestes capítulos.

Os assuntos de cada capítulo estão descritos a seguir.

Capítulo 1: Manuscrito onde descrevemos como as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes impactaram nos custos do tratamento das úlceras do pé diabético.

Capítulo 2: Neste manuscrito analisamos como as características relacionadas diretamente aos agentes infecciosos podem impactar nos custos finais do tratamento da infecção do pé diabético.

Capítulo 3: Neste capítulo, inserimos o livro “Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”, desenvolvido durante o Doutorado. É um material destinado ao público em geral, visando a educação em saúde e conscientização sobre a diabetes e suas complicações, sobretudo, o pé diabético.

Essa pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFES sob o parecer nº 1.607.410 (Anexo 1).

Além disso, encontra-se no Anexo 2 um artigo científico publicado durante as atividades do Doutorado, mas que não envolveu amostras deste trabalho. Outras atividades desenvolvidas durante o Doutorado também estão apresentadas no Anexo 3.

O presente trabalho, incluindo o livro publicado, foi financiado pela FAPES e CNPq, por meio do Edital FAPES/CNPq/Decit-SCTIE-MS/SESA Nº 03/2018 – Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS).

RESUMO

Estimativas da Federação Internacional de Diabetes apontam que existam, aproximadamente, 463 milhões de pessoas vivendo com diabetes no mundo. Cerca de um terço dessas pessoas podem apresentar o pé diabético ao longo de suas vidas, um grande problema de saúde pública e que contribui diretamente para a perda da qualidade de vida. O presente trabalho objetivou analisar como as características clínicas, epidemiológicas e microbiológicas impactam nos custos do tratamento de úlceras do pé diabético (UPD), além de desenvolver um material educativo para estímulo ao autocuidado e prevenção da diabetes. A pesquisa foi realizada em um hospital terciário localizado em Vitória-ES. A coleta de dados demográficos, clínicos e microbiológicos de cada paciente foi realizada através dos prontuários eletrônicos dos mesmos. As informações relacionadas com o custo de cada atendimento foram obtidas no setor financeiro do hospital e corresponderam ao custo real com: diárias, procedimentos, cirurgias, materiais diversos, medicamentos e antimicrobianos. Para fins de comparação, os pacientes foram separados em dois grupos, de baixo e alto risco para eventos adversos (retardo na cicatrização, amputações e mortes), conforme estabelecido pelo *PEDIS Score*. A elaboração da estratégia de prevenção se deu pela criação de um roteiro adaptado para história em quadrinhos com conceitos e abordagens mais recentes acerca do cuidado com o pé diabético. A análise do impacto das variáveis clínicas e epidemiológicas sobre os custos incluiu 121 pacientes com UPD. A taxa de amputação entre todos os pacientes foi de 64,46% e o grupo de alto risco teve seis vezes mais chances de amputação (OR= 6,01; intervalo de confiança 95% = 2,23 -16,2). O custo mediano por atendimento hospitalar foi de Int\$ 13.503,35 (intervalo interquartil (IIQ) = 8.326,25 - 23.542,51). O custo com o tratamento dos pacientes de alto risco (mediana = Int\$ 14.180,15; IIQ = 9.440,94 – 24.775,37) foi 1,72 vezes maior do que o custo para tratar pacientes de baixo risco (mediana = Int\$ 8.229,07; IIQ = 2.046,01 – 16.086,63) (p -valor= 0,0003). No geral, cirurgias e diárias foram as categorias que mais impactaram nos custos finais. Dos 121 pacientes, 97 tiveram úlcera infectada e foram elegíveis para o estudo do impacto das características microbiológicas sobre os custos. Foram isolados 226 microrganismos dessas infecções e 68,14% foram bactérias Gram-negativas. Foram relacionados a maiores tempos médios de internação e custos: infecções polimicrobianas (31,92 dias; Int\$ 21.755,92), infecções causadas por microrganismos multirresistentes (29,84 dias; Int\$ 20.219,99) e aquelas causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina (30,25 dias; Int\$ 20.607,29). O custo com antimicrobianos foi significativamente mais alto em casos de infecções polimicrobianas e na presença de microrganismos multirresistentes. Foi produzido o livro “Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”, no formato de história em quadrinhos, destinado ao público em geral e visando a conscientização sobre prevenção da diabetes e suas complicações. O presente trabalho demonstrou o elevado custo que o tratamento de UPDs tem para o sistema de saúde, além de identificar características que estão significativamente relacionadas a esses custos. Compreender as áreas que mais consomem recursos pode auxiliar no gerenciamento e direcionamento dos mesmos, de uma forma economicamente viável. Além disso, observamos que o perfil microbiológico, número de microrganismos isolados por ferida e o perfil de resistência aos antimicrobianos podem influenciar diretamente nos custos com o tratamento da infecção do pé diabético. Diante dos achados deste estudo e do avanço da diabetes, entendemos que materiais como o livro podem ser bons aliados na prevenção e cuidado relativos à doença.

Palavras-chave: Pé diabético; Úlceras; Epidemiologia; Custos; Prevenção.

ABSTRACT

Estimates from the International Diabetes Federation indicate that there are approximately 463 million people living with diabetes worldwide. About a third of these people may have diabetic foot in their lifetime, a major public health problem that directly contributes to the loss of quality of life. This study aimed to analyze how the clinical, epidemiological and microbiological characteristics impact the costs of treating diabetic foot ulcers (DFU) and to develop educational material to encourage self-care and prevention. The research was carried out in a tertiary hospital located in Vitória-ES. Demographic, clinical and microbiological data of each patient was carried out through their electronic medical records. Information related to the cost of each service was obtained from the financial sector of the hospital and included costs with hospitality services, procedures and physiotherapy, surgery, materials, medications (except antimicrobials), and antimicrobials. The patients were separated into two groups, low and high risk for adverse events (delayed healing, amputations and deaths), as established by the PEDIS Score. The elaboration of the prevention strategy was based on the creation of a script adapted for comics with more recent concepts and approaches regarding the care of the diabetic foot. Analysis of the impact of clinical and epidemiological variables on costs included 121 patients with DFU. The amputation rate among all patients was 64.46% and the high-risk group was six times more likely to have an amputation (OR= 6.01; 95% confidence interval = 2.23 -16.2). The median cost per hospital care was Int\$13,503.35 (interquartile range (IQR) = 8,326.25 - 23,542.51). The cost of treating high-risk patients (median = Int\$ 14,180.15; IIQ = 9,440.94 – 24,775.37) was 1.72 times higher than the cost of treating low-risk patients (median = Int\$ 8,229.07; IIQ = 2,046.01 - 16,086.63) (p-value = 0.0003). Overall, surgeries and daily rates were the categories that most impacted final costs. Of the 121 patients, 97 had an infected ulcer and were eligible for the study of the impact of microbiological characteristics on costs. A total of 226 microorganisms were isolated from these infections and 68.14% were Gram-negative bacteria. The following were related to longer average length of stay and costs: polymicrobial infections (31.92 days; Int\$ 21,755.92), infections caused by multidrug-resistant microorganisms (29.84 days; Int\$ 20,219.99) and those caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (30.25 days; Int\$ 20,607.29). The cost of antimicrobials was significantly higher in cases of polymicrobial infections and in the presence of multidrug-resistant microorganisms. A book was produced “Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”, in comic book format, aimed at the general public and aimed at raising awareness about the prevention of diabetes and its complications. In conclusion, we demonstrate the high-cost burden of DFU treatment on the health system and identify features significantly related to higher costs. Understanding the areas that consume the most resources can help manage and direct them in an economically viable way. In addition, we observed that the microbiological profile, number of microorganisms isolated per wound and the antimicrobial resistance profile can directly influence the costs of treating diabetic foot infections. Given the findings of this study and the advancement of diabetes, we understand that materials such as the comic book can be good allies in the prevention and care of diabetes.

Key words: Diabetic Foot; Ulcers; Epidemiology; Costs; Prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimativa global de adultos (20 a 79 anos) com diabetes em 2019.....	17
Figura 2. Prevalência de adultos (> 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes no vigitel (2021) no município de Vitória - ES de 2011 a 2021.....	19
Figura 3. Estímulo à captação de glicose dependente de insulina.....	22
Figura 4. Impacto da hiperglicemia crônica nas complicações da diabetes.....	24
Figura 5. Tipo de deformidades nos pés decorrentes de alterações neuropáticas.....	25
Figura 6. Pé diabético de acordo com a classificação PEDIS.....	27
Figura 7. Exemplo de fases da construção dos quadrinhos. Versão <i>thumbnails</i> , versão com traço definido e versão com colorização.....	67
Figura 8. Fluxograma de planejamento da confecção da história em quadrinhos.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios laboratoriais para o diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.....	20
Tabela 2. Classificação fisiopatológica do pé diabético conforme sinais e sintomas.....	25
Tabela 3. Manifestações clínicas de acordo com a gravidade da infecção da classificação PEDIS.....	27
Tabela 4. Características avaliadas das úlceras do pé diabético para a composição do PEDIS <i>Score</i>	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA – Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*)

AGEs – Produtos finais da glicação avançada (*advanced glycation end-products*)

DAOP – Doença arterial oclusiva periférica

DCNT – Doenças crônicas não-transmissíveis

eNOS – Enzima óxido nítrico sintase

EROs – Espécies reativas de oxigênio

HEC – Hospital Estadual Central

HQ – História em quadrinhos

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF – Federação Internacional de diabetes (*International Diabetes Federation*)

IHME – Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (*Institute for Health Metrics and Evaluation*)

IL – Interleucina

IPD – Infecção do pé diabético

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LPS – Lipopolissacarídeo

MDR – Microrganismo multirresistente

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MSSA – *Staphylococcus aureus* sensível à metilina

NMDR – Microrganismo não-multirresistente

NOD – Receptores do tipo NOD

OMS – Organização Mundial da Saúde

PEDIS – Perfusão, Extensão, Profundidade, Infecção e Sensibilidade

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SESA – Secretaria da Saúde

TLR – Receptores do tipo Toll

TNF – Fator de necrose tumoral

UFC – Unidade formadora de colônia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3 CAPÍTULO 1 - Artigo científico submetido à revista <i>Applied Health Economics and Health Policy: Cost analysis of diabetic foot ulcers treatment in a tertiary hospital according to PEDIS score</i>	33
4 CAPÍTULO 2 - Artigo científico publicado na revista <i>International Journal of Diabetes in Developing Countries: Impact of microbiological characteristics on the costs of treating diabetic foot infection</i>	56
5 CAPÍTULO 3 - Livro de história em quadrinhos: “Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”.....	65
REFERÊNCIAS	102
ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	110
ANEXO 2 - Artigo “ <i>Carbapenem-susceptible Escherichia coli ST3901 carrying mcr-1 and blaCTX-M genes isolated from a diabetic foot infection in Brazil</i> ”	113
ANEXO 3 - Outras atividades desenvolvidas durante o Doutorado	115
APÊNDICE A - Exemplo de página do roteiro da história em quadrinhos “Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”	119
APÊNDICE B - Ficha de avaliação do Livro - “Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”	120

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

“Se eu tivesse cuidado antes, sabe, quando eu cortei o pé na lajota, não tinha acontecido isso e eu ainda estaria com o meu pé, mas eu não cuidei, quando fui olhar *pra* isso já era tarde, o dedo já *tava* morto e tinha que tirar. Só que eu não pensei que ia perder a perna toda (...) eu gostava de sair, dançar, jogar bola com os amigos... e agora? (silêncio). Não faço mais isso. Não posso. Fico em casa direto. Nem sair para ver o jogo da seleção, eu saio. E meus amigos têm pena de mim e nem vêm me ver. É até melhor (silêncio)...”.

LOUREIRO, Maria Francilita Frota et al. Ser diabético e vivenciar a amputação: a compreensão psico-fenomenológica. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, v. 6, n. 3, p. 475-489, 2002.

O trecho acima contém fragmentos reunidos da percepção de Diogo ao vivenciar uma amputação. Ele foi um dos cinco pacientes amputados, em decorrência do pé diabético, entrevistados por Loureiro e colaboradores em 2002 que visavam compreender melhor como diferentes pacientes diabéticos lidavam com a necessidade de amputar partes de seus membros. Mais de vinte anos se passaram desde a publicação deste artigo, porém, realidades tristes e impactantes como esta ainda são constantes. Dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) estimam que a cada 30 segundos uma pessoa perde um membro ou parte dele em decorrência do pé diabético (LOUREIRO et al., 2002; CHUN et al., 2019; COSTA et al., 2020; IDF, 2020).

O pé diabético é uma das complicações mais graves e deletérias da diabetes, podendo evoluir rapidamente para amputações e mortes (SANTOS et al., 2013). A presença de úlceras nos pés é uma adversidade que 19 a 34% dos diabéticos estão sujeitos a enfrentar (ARMSTRONG; BOULTON; BUS, 2017). Considerando estimativas globais da diabetes, com prevalência de 537 milhões em 2021, e as previsões crescentes para os próximos anos, pode se mensurar o impacto desta importante complicação no mundo (IDF, 2021).

A diabetes pode ser caracterizada pelo aumento da glicose no sangue, devido alterações na produção ou secreção de insulina. Na ausência de um correto tratamento farmacológico e outras medidas de controle, como dieta e prática de exercícios físicos, a hiperglicemia resultante pode trazer graves consequências fisiológicas, como alterações vasculares e/ou neurológicas nos

membros inferiores, que são a base para o desenvolvimento do pé diabético (BRASIL, 2001; BRASIL, 2016).

Devido a neuropatia, que pode limitar a sensibilidade dos pés, pequenas injúrias, perceptíveis ou não, podem ser minimizadas, o que favorece a progressão desta complicação. Tal situação dificulta o diagnóstico precoce e, com frequência, muitos pacientes com pé diabético chegam aos serviços de saúde com úlceras ou feridas com grande comprometimento tecidual, sendo ineficientes outras formas de tratamento a não ser a amputação (LOUREIRO et al., 2002; HUANG et al., 2017). Muitas dessas lesões ou úlceras podem se tornar infectadas pela entrada de microrganismos nas feridas, causando resposta inflamatória do hospedeiro (WILLIAMS; HILTON; HARDING, 2004). Nesses casos, é necessário o rápido controle da glicemia, emprego de antimicrobianos, anti-inflamatórios e outras estratégias não-farmacológicas (SCHAPER et al., 2019; PETERS et al., 2016; SENNEVILLE et al., 2008). No entanto, o tratamento dessas feridas pode enfrentar diversas barreiras, como infecções por microrganismos multirresistentes e a formação de biofilme (FLEMMING et al., 2010). Em feridas crônicas existe uma tendência de que os biofilmes se tornem polimicrobianos, interação esta que pode dificultar o tratamento pelas diferentes associações que os microrganismos podem estabelecer, aumentando, por exemplo, a persistência e a tolerância aos antimicrobianos (DALTON et al., 2011; MAMDOH et al., 2023; NGUYEN; OGLESBY-SHERROUSE, 2016; PEDROSA; BAHIA, 2020).

Diante desses entraves, esta complicação se torna extremamente dispendiosa para os sistemas de saúde, os pacientes e suas famílias, já que a recuperação do membro ou parte dele pode demandar o uso de antimicrobianos mais caros e por um tempo mais elevado. Além disso, os custos se tornam mais vultosos devido ao aumento do tempo de internação e na quantidade de procedimentos realizados na tentativa de evitar amputações (CREWS et al., 2016; RAGHAV et al., 2018). Estima-se que 11,5% dos valores gastos em saúde em 2021 foram relacionados com os custos para tratar diabetes e suas complicações, o que compreende, aproximadamente, 966 bilhões de dólares em todo mundo (IDF, 2021). O pé diabético contribui para uma grande parcela deste custo, considerando tanto o ônus econômico, inerente aos sistemas de cuidado em saúde, mas também outros custos diretos e indiretos (EDMONDS; MANU; VAS, 2021). No ano de 2014, no Brasil, estima-se que foram gastos 361 milhões de dólares para tratamento do pé diabético, sendo 27,5 milhões destinados ao atendimento hospitalar e 333,5 milhões para atendimento ambulatorial (TOSCANO et al., 2018).

Este cenário poderia ser bem diferente caso fossem adotadas medidas precoces de controle da glicemia, já que a hiperglicemia está fortemente associada à manifestação de complicações da diabetes. Além disso, pacientes com diabetes tipo 2 que se submetem a um rigoroso controle glicêmico, mesmo que em um curto período, apresentam menor risco de amputação nos membros inferiores (GOLDMAN et al., 2018).

Entretanto, diversos estudos, no Brasil e no mundo, tem constatado que muitos diabéticos não compreendem a doença e suas complicações (CARLESSO; GONÇALVES; JÚNIOR, 2017; POURKAZEMI et al., 2020; ROSSANEIS et al., 2016). Além disso, com relação ao conhecimento e ao autocuidado, um resultado bem pior pode ser observado em pessoas com baixa escolaridade e menor poder aquisitivo (JESUS-SILVA et al., 2017; MOGRE et al., 2019).

Estudos demonstrando o custo real dessa complicação no Brasil são escassos e muitos não abordam de forma detalhada como a carga de custo está distribuída ao longo das etapas de tratamento de um paciente com pé diabético (OLIVEIRA et al., 2014; REZENDE et al., 2009). Diante disso, entende-se que pesquisas voltadas para compreender o atual contexto epidemiológico, microbiológico e os custos dessa importante complicação são essenciais para identificar as variáveis que mais influenciam no custo do tratamento do pé diabético. Essas informações poderão auxiliar na tomada de decisão e formulação de diretrizes para minimizar os custos com esta complicação e nortear escolhas economicamente viáveis. Além disso, a prevenção e a detecção precoce são essenciais para reduzir morbidades, incapacidades, perda da qualidade de vida e custos (DELCOURT et al., 2022; MCDERMOTT et al., 2023).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A diabetes está presente em todo mundo e apresenta taxas de crescimento alarmantes, tanto em incidência quanto em prevalência dos casos. Nos últimos 30 anos, a prevalência da diabetes tipo 2 aumentou consideravelmente em todos os países e contribuiu para cerca de 1,5 milhão de mortes a cada ano (OMS, 2023) (Figura 1). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, estima-se que em 2021 havia 537 milhões de adultos (20 a 79 anos) com diabetes no mundo. As previsões dessa mesma organização para 2030 é de 643 milhões de pessoas com diabetes e para 2045 a estimativa é alcançar a marca dos 784 milhões. Um aumento percentual equivalente (50,0%), dentro do mesmo intervalo de tempo, também é estimado para a América Central e América do Sul, com estimativa de atingir 49 milhões de diabéticos em 2045 (IDF, 2020; IDF, 2021).

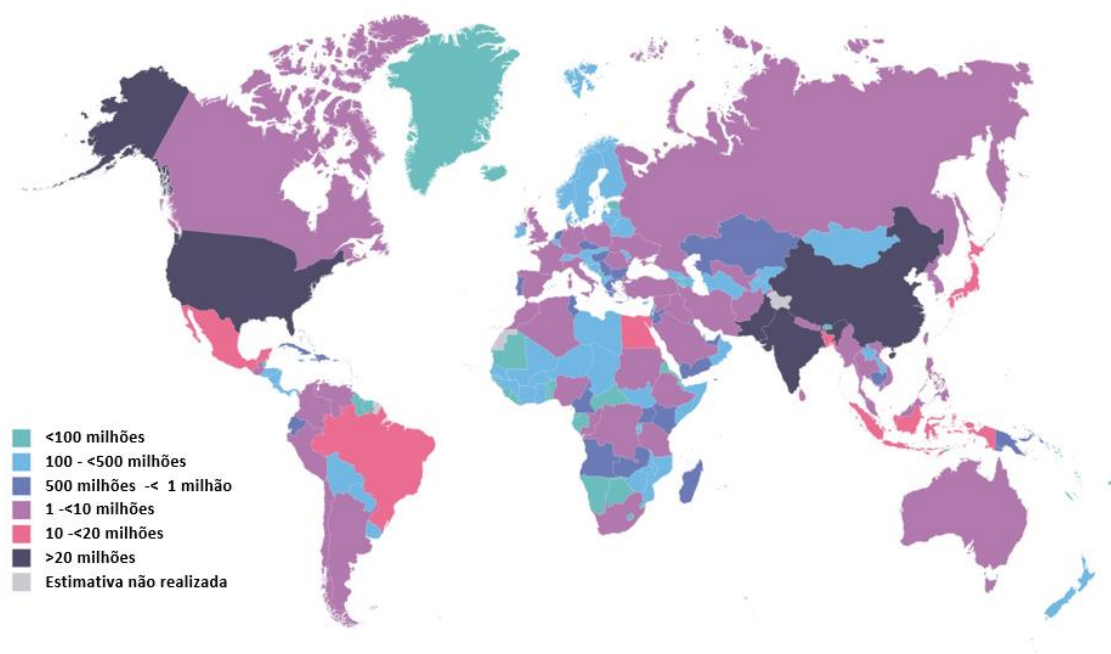


Figura 1. Estimativa global de adultos (20 a 79 anos) com diabetes em 2021. Adaptado da Federação Internacional de Diabetes (IDF), 2021.

Em uma análise global das causas de óbitos, realizada pelo “*Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME*”, entre os anos de 1990 e 2019, foi possível observar o quanto as doenças crônicas não-transmissíveis têm contribuído para as mortes prematuras e perda da qualidade de vida (VOS et al., 2017; IHME, 2023). Ao analisar estes dados, apesar de apresentar um perfil uniforme ao longo dos anos, onde as doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças crônicas respiratórias ocupam os primeiros lugares, em 2019 houve uma reorganização do *ranking*,

alocando a diabetes e problemas renais como a 5^a causa de óbitos para todas as idades e ambos os sexos, sendo uma das principais doenças crônicas não-transmissíveis em todo o mundo.

O panorama no Brasil, ao longo desses 29 anos, também demonstra uma ascensão da diabetes e doenças renais, estando esta categoria, em 2019, entre as três principais causas de óbito em todas as idades e ambos os sexos (49,74 mortes/ 100.000 habitantes (45,45 - 52,18) (IHME, 2023). Além disso, a diabetes tem se destacado como uma das morbidades que mais geram anos de vida perdidos por morte prematura e por incapacidade (MARINHO et al., 2018; IHME, 2023).

Com uma prevalência estimada de 10,5% da população adulta brasileira, o Brasil ocupa o 6^o lugar no *ranking* mundial de adultos com diabetes, ficando atrás da Indonésia (5^o), Estados Unidos da América (4^o), Paquistão (3^o), Índia (2^o) e China (1^o). No entanto, analisando os países com maiores custos em saúde com adultos com diabetes, o Brasil se destaca em 3^o lugar, com uma despesa estimada, no ano de 2021, de 42,9 bilhões de dólares. Estima-se que no ano de 2021 haviam 15,7 milhões de diabéticos no Brasil. A tendência é que em 2045 esse número passe para 23,2 milhões de brasileiros (IDF, 2021).

Em 2021, um inquérito telefônico realizado pelo VIGITEL (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde) também trouxe informações relevantes sobre a prevalência de diabetes em adultos das diferentes capitais do Brasil, considerando as pessoas que se referiram com diagnóstico médico de diabetes. Esta taxa variou de 6,40% em Rio Branco - AC a 11,28% em Belo Horizonte - MG. Em Vitória - ES, a prevalência oscilou bastante neste período, mas se destaca a tendência de crescimento nos últimos anos (Figura 2). Para o ano de 2021, esta taxa foi de 8,81% (IC 95% 6,90 – 10,73), o que corresponde, a aproximadamente, 32.555 pessoas com diabetes (BRASIL, 2021; IBGE, 2021). Com relação a variação por sexo, esta mesma taxa variou de 6,34% (IC 95% 3,96 - 8,72) para o sexo masculino e 10,92% (IC 95% 8,05 - 13,78) para o sexo feminino (BRASIL, 2021).

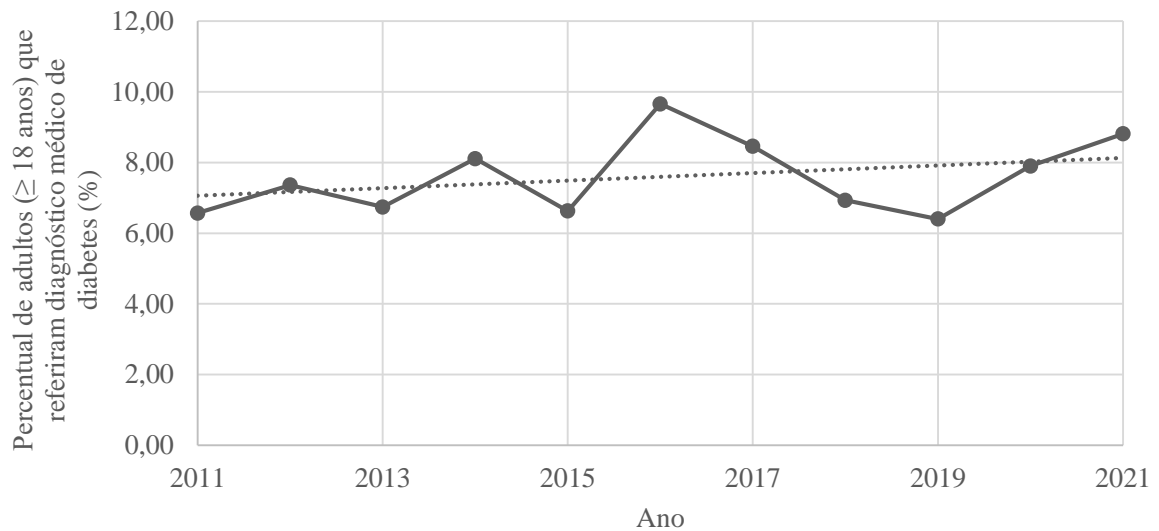


Figura 2. Prevalência de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes no VIGITEL (2021) no município de Vitória -ES de 2011 a 2021. Fonte: (BRASIL, 2021).

O Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde de Dezembro de 2022, em uma análise em todo o Brasil, revelou que entre os anos de 2010 e 2021 ocorreram 752.720 mortes em decorrência da diabetes, passando de 54.855, em 2010, para 75.438 mortes, em 2021 (1,37 vezes mais). Apesar de ter uma queda no número absoluto de mortes por diabetes de 2010 a 2019, houve um aumento de 2019 a 2021, que pode estar relacionado à Covid-19 e a maior susceptibilidade desse grupo às complicações devido alterações metabólicas e disfunções imunológicas, próprias da diabetes (BRASIL, 2022). Quando se analisa a taxa de mortalidade específica por 100.000 habitantes, nota-se uma taxa mais elevada nas regiões Norte (33,1/100.000 hab.) e Nordeste (34,0/100.000 hab.), no ano de 2021. Entretanto, fazendo a mesma análise por estado da federação, se observa que as taxas de mortalidade mais elevadas deste período estão concentradas no estado do Espírito Santo, alcançando 68,5 mortes por 100.000 habitantes, valor 2,5 vezes maior que a taxa nacional no mesmo ano (BRASIL, 2022).

Fisiologicamente, a diabetes pode ser caracterizada como uma condição decorrente de alterações na secreção ou função da insulina, um hormônio produzido pelas células β no pâncreas. Este hormônio é importante para diversas funções no corpo humano, como atuação no metabolismo de proteínas e gorduras, e tem papel essencial no estímulo à captação de glicose da corrente sanguínea para as células. Esta atividade permite que a glicose seja armazenada e convertida em energia, então, quando há ausência insulina ou se tem alguma alteração na sua

função, os níveis de glicose no sangue aumentam consideravelmente, caracterizando a hiperglicemia (OMS, 2016; IDF, 2020).

Pode-se considerar que um indivíduo tem diabetes quando: o valor da glicose em jejum apresenta níveis ≥ 126 mg/dL; o resultado do teste oral de tolerância à glicose tem valor ≥ 200 mg/dL; o valor da glicose ao acaso for ≥ 200 mg/dL e quando o teste da hemoglobina glicada (HbA1c) for $\geq 6,5$ % (Tabela 1) (COBAS et al., 2022).

Tabela 1. Critérios laboratoriais para o diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.

Critério	Glicemia em jejum* (mg/dL)	Glicemia - 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicemia ao acaso (mg/dL)	HbA1c** (%)
Normoglicemia	<100	<140	-	<5,7
Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes	≥ 100 e < 126	≥ 140 e < 200	-	$\geq 5,7$ e < 6,5
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	$\geq 6,5$

* Considera-se como jejum a ausência de ingestão calórica por ≥ 8 horas. **Hemoglobina glicada (HbA1c). Adaptado de COBAS et al., 2022.

Os tipos de diabetes mais frequentes são os tipos 1 e 2. O tipo 1 é mais comum em crianças e jovens e ocorre devido a uma reação autoimune, na qual o sistema imunológico, mediado pelas células T, destroem as células produtoras de insulina. Essa reação pode resultar em pouca ou nenhuma insulina, gerando quadros de hiperglicemia (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014).

Com relação aos fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento da diabetes tipo 1, foram identificadas variações em genes do complexo HLA (Antígeno Leucocitário Humano) e em genes que modulam a regulação imune e tolerância (NOBLE et al., 2010). Mas, mesmo assim, permanecem várias incógnitas acerca do desenvolvimento dessa doença. Além dos fatores genéticos, são descritos também uma relação com fatores ambientais e microbiota intestinal (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018; ZHOU et al., 2020).

Apesar dos tipos de diabetes 1 e 2 compartilharem a mesma consequência clínica, que é a hiperglicemia, a diabetes do tipo 2 apresenta características e fisiopatologia próprias. Esta condição ocorre em 90 a 95% dos casos de diabetes no mundo e, diferente da diabetes tipo 1, acomete principalmente indivíduos com mais de 40 anos (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES,

2017). Nesse caso, a hiperglicemia é resultante, inicialmente, da resistência à insulina que alguns tecidos do corpo, como muscular e adiposo, podem manifestar. Diante dessa reação, existe um estímulo para aumento da produção de insulina. Esta alta atividade, a longo prazo, pode comprometer o funcionamento normal das células β pancreáticas. Além disso, tal situação pode resultar em aumento da produção de glicose pelo fígado (gliconeogênese), maior taxa de absorção de glicose pelo estômago ou intestino e reabsorção renal (BERGMAN; FINEGOOD; KAHN, 2002; ADA, 2019).

Em homeostase, após a ingestão de alimentos, por exemplo, tem-se um aumento da concentração de glicose, ácidos graxos e aminoácidos. Diante dessa demanda, ocorre um estímulo para aumentar a liberação de insulina pelo pâncreas. Quando a insulina se liga aos seus receptores específicos, ocorrem várias reações enzimáticas (diversas reações de fosforilação) que ativam a translocação do transportador de glicose, GLUT4, para a membrana via exocitose. Dessa forma, o transportador de glicose fica disponível para captar a glicose para o interior da célula. Deste modo, alterações no mecanismo de transporte de GLUT4 podem ser uma das explicações para a resistência à insulina observada na diabetes tipo 2 (Figura 3) (LETO; SALTIEL, 2012; TUNDUGURU; THURMOND, 2017).

Dentre os fatores ambientais, pode-se incluir o sedentarismo, alta ingestão de gorduras e obesidade. Estima-se que 80 a 90% dos indivíduos com diabetes tipo 2 sejam obesos (SBD, 2019). Além disso, uma alta ingestão de gorduras poderia induzir alterações na microbiota, pela seleção de gêneros específicos que promoveriam uma resposta inflamatória crônica de baixo grau. Isto ocorreria devido maior interação entre lipopolissacarídeos (LPS) circulantes e receptores TLR (*Toll-like receptors*) e NOD (*Nod-like receptors*), presentes em altas concentrações em macrófagos e células dendríticas. Esta ligação desencadearia a liberação de citocinas pró-inflamatórias como (fator de necrose tumoral) TNF- α , interleucina (IL) 1 e IL 6, criando um ambiente favorável a reações de fosforilação do substrato receptor de insulina (fosforilação inibitória) gerando assim resistência à insulina e aumentando os níveis de glicose (CHEN; CHIEN; YANG, 2019).

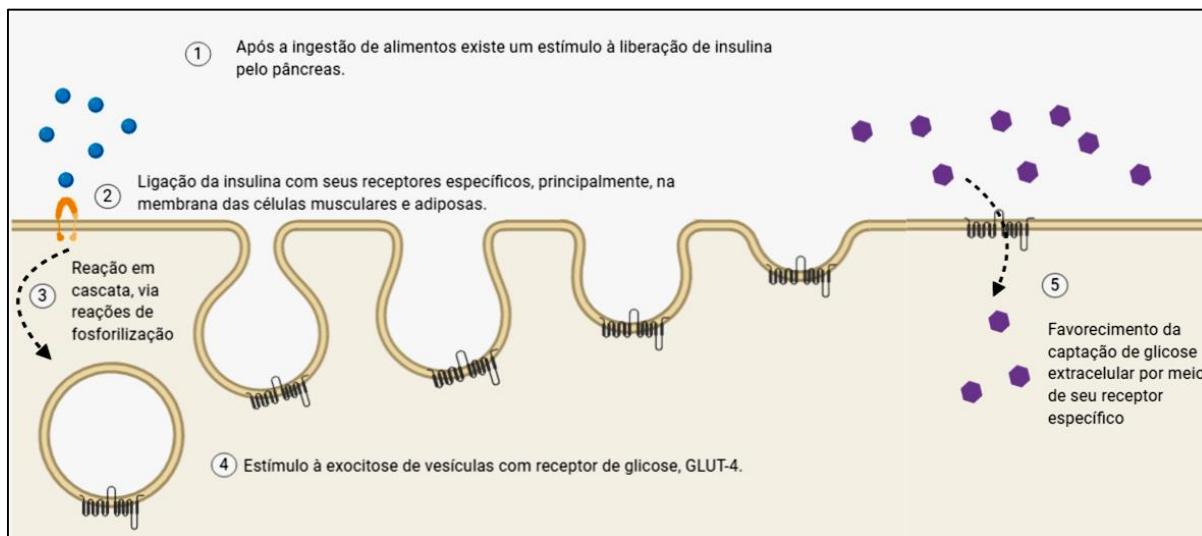


Figura 3. Estímulo à captação de glicose dependente de insulina. Criado no Biorender – www.biorender.com.

Atualmente, existem várias estratégias para o controle e monitoramento da diabetes, incluindo, tratamento com antidiabéticos orais (como biguanidas e sulfonilureias), combinados ou não com o uso de insulina, e mudança nos hábitos do indivíduo, em direção a uma vida menos sedentária e com uma alimentação equilibrada. Além disso, diversos estudos têm demonstrado o ganho na qualidade de vida e menor risco de complicações quando se tem o controle da glicemia (FASIL; BIADGO; ABEBE, 2019; MAGKOS; HJORTH; ASTRUP, 2020; MARÍN-PEÑALVER et al., 2016).

Por outro lado, a hiperglicemia crônica pode favorecer a manifestação de diversas complicações da diabetes, que incluem, principalmente, alterações cardiovasculares, retinopatia, doença renal crônica e pé diabético, principalmente em pacientes idosos. Alterações estas, que em uma análise global, são as principais causas de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, cegueira, insuficiência renal e amputações nos membros inferiores (FORBES; COOPER, 2013; JITRAKNATEE; RUENGORN; NOCHAIWONG, 2020). No entanto, quanto mais se estuda sobre as complicações da diabetes, mais se observa que é uma condição multissistêmica e que requer atenção para todos os órgãos e manifestações clínicas, incluindo regiões não tão clássicas, alertando os profissionais de saúde para observação e cuidado constante pela ocorrência de déficit cognitivo, danos metabólicos (no fígado e coração), maior risco de câncer e função pulmonar prejudicada (MAURICIO; ALONSO; GRATACÒS, 2020).

De acordo com a fisiopatologia das complicações da diabetes, estas podem ser classificadas como macrovasculares ou microvasculares. As alterações macrovasculares incluem doença

arterial periférica, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. Já as alterações microvasculares, incluem a retinopatia, nefropatia e neuropatia (HUANG et al., 2017). Essas manifestações podem surgir devido ao quadro hiperglicêmico crônico, situação que favorece a ligação covalente da glicose com outros elementos do corpo, como proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, formando, de forma não-enzimática, os produtos finais de glicação avançada, os AGEs (do inglês, *advanced glycation end products*). Tais alterações podem modificar a estrutura e função de diversas proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, o que compromete o funcionamento celular e contribuem para a manifestação das complicações da diabetes (NEGRE-SALVAYRE et al., 2009; SINGH et al., 2014). A ligação desses complexos formados com seus respectivos receptores celulares, altera a sinalização celular e promove a expressão de genes relacionados a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e mediadores inflamatórios (como por exemplo, IL 1, IL 6 e TNF- α). Além disso, o estresse oxidativo gerado pela interação dos AGEs, leva a inibição da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), o que diminui a concentração de óxido nítrico (NO), importante vasodilatador envolvido na homeostase vascular (XU et al., 2005). Outro efeito decorrente dos altos níveis de glicose é a oxidação de proteínas e lipídeos. Lipoproteínas oxidadas, como LDL (*low density lipoprotein*), podem contribuir ainda mais para o estabelecimento de um ambiente protrombótico, que somado à disfunção endotelial e maior tendência à coagulação, podem favorecer a aterosclerose (POZNYAK et al., 2020; RHEE; KIM, 2018) (Figura 4).

Estas alterações vasculares representam a base da manifestação das complicações mais comuns da diabetes, já citadas anteriormente. A aterosclerose de vasos sanguíneos que fazem ligação com nervos periféricos pode ser responsável pela neuropatia distal periférica. Pacientes com essa alteração podem ter desde modificações na arquitetura dos pés (Figura 5) até a perda da sensibilidade nos mesmos. Além disso, o acúmulo de AGEs e dislipidemia também podem gerar um aumento das EROs e liberação de mediadores inflamatórios nas células neuronais, causando disfunção nervosa com neurodegeneração, danos no DNA e disfunção mitocondrial (FELDMAN et al., 2017; SINGH et al., 2014).

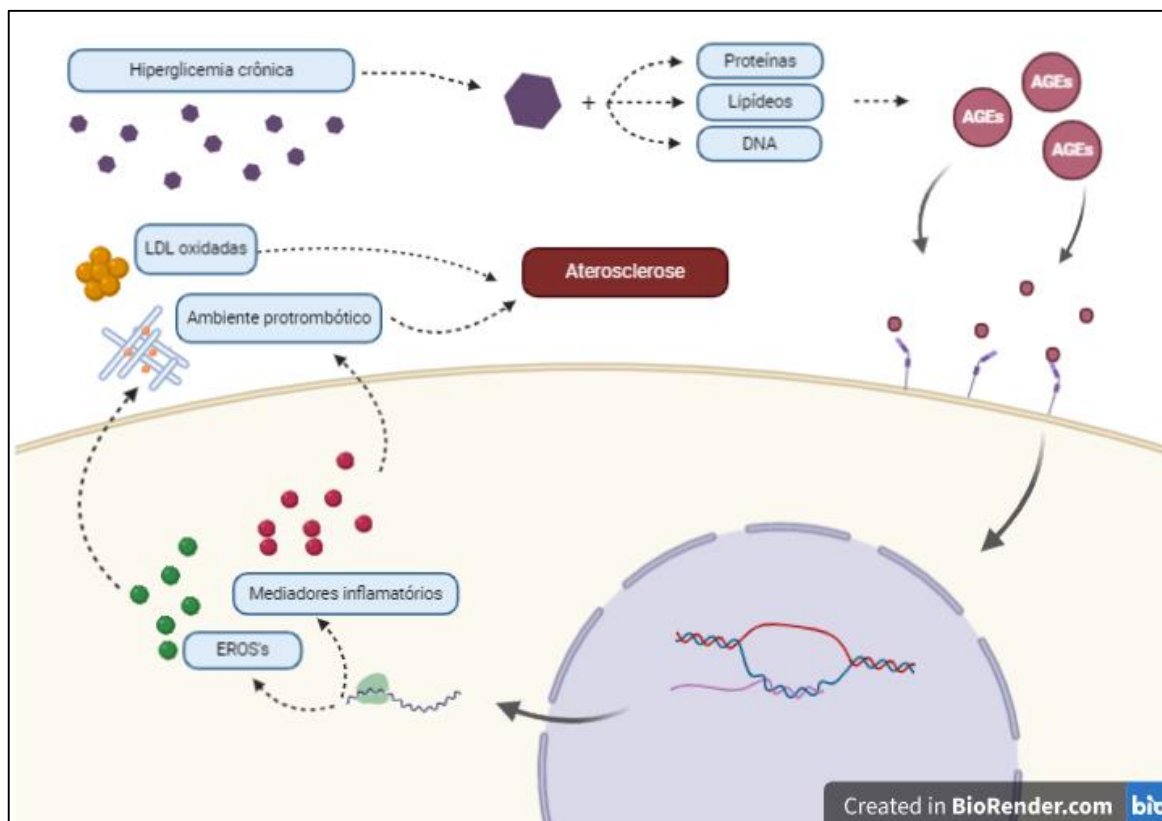


Figura 4. Efeito da hiperglicemia crônica nas complicações da diabetes. Criado no Biorender – www.biorender.com. Abreviaturas: AGEs: produtos finais de glicação avançada; EROS's: espécies reativas de oxigênio; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

As alterações anatômicas decorrentes da neuropatia, somadas à perda de sensibilidade, devido disfunção neuronal, contribuem para surgimento de úlceras. Estas alterações passam a existir pela pressão anormal em pontos específicos nos pés, que ao pisar, com o decorrer do tempo, predis põem a formação de calos. Estes, devido ao atrito constante, podem evoluir para úlceras ou outros tipos de lesão que podem ser tornar infectadas (FRYKBERG et al., 1998).

A partir da manifestação da neuropatia distal periférica, pode surgir então, o pé diabético, uma das mais graves e sérias complicações da diabetes. Por definição, pé diabético pode ser caracterizado pela presença de infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos associados a anormalidades neurológicas e a vários graus de doença vascular periférica (BRASIL, 2001).

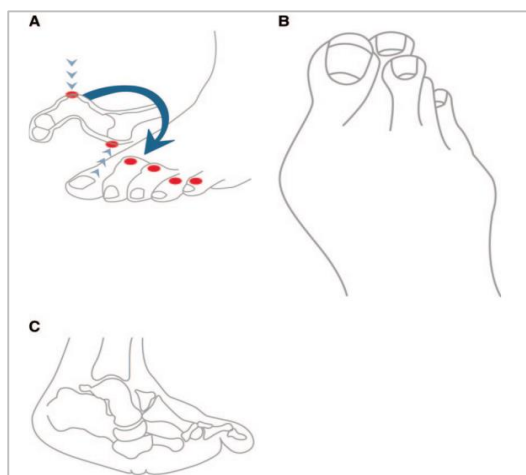


Figura 5. Tipo de deformidades nos pés decorrentes de alterações neuropáticas. A – dedos em garra; B – joanete e dedos sobrepostos; C – Artropatia de Charcot (Fonte: BOULTON et al., 2008).

Quanto à sua etiopatogenia, o pé diabético pode ser classificado como neuropático, isquêmico, ou misto, com ambas as características. Um pé diabético neuropático apresenta características mais relacionadas com a perda de sensibilidade do membro e pode ser decorrente de uma lesão indolor não observável, podendo haver dormência e formigamento do membro. Um pé diabético isquêmico, por sua vez, pode ser resultado de doença arterial oclusiva periférica, e pode ser acompanhado de dor ao elevar o membro e incapacidade de andar. Além disso, outras características, sinais e sintomas mais específicos quanto a esta classificação podem ser observadas na Tabela 2 (BRASIL, 2016; BRASIL, 2001).

Tabela 2. Classificação fisiopatológica do pé diabético conforme sinais e sintomas.

Sinal/ Sintoma	Pé neuropático	Pé isquêmico
Temperatura	Quente ou morno	Frio
Coloração	Coloração normal	Pálido com elevação ou cianótico com declive
Aspecto da pele	Pele seca e fissurada	Pele fina e brilhante
Deformidade	Dedo em garra, dedo em martelo, Pé de Charcot	Ausentes
Sensibilidade	Diminuída, abolida ou inalterada	Sensação dolorosa, aliviada quando as pernas estão pendentes
Pulsos pediais	Pulsos amplos simétricos	Pulsos diminuídos ou ausentes
Calosidades	Presentes, especialmente na planta dos pés	Ausentes
Edema	Presente	Ausente
Localização mais comum da úlcera	1º e 5º metacarpos e calcâneo (posterior); redondas, com anel querotásico periulcerativo; não dolorosas	Látero-digital; sem anel querotásico; dolorosas

No entanto, o que auxilia com maior precisão a tomada de decisão e direciona o tratamento do pé diabético é a classificação das feridas de acordo com os sistemas existentes. Dentre eles, se destacam as classificações de Meggitt-Wagner, da Universidade do Texas e de PEDIS (CHUAN et al., 2015; SANTEMA et al., 2016).

A classificação de Meggitt-Wagner é a mais simples e engloba menos características da lesão e do paciente como um todo. Por este motivo, existe a recomendação de descontinuação desse sistema pela utilidade diminuída para avaliações clínicas e estudos prospectivos. No entanto, ainda vem sendo empregada em diferentes regiões do mundo para a classificação de feridas de pé diabético (BRAVO-MOLINA et al., 2016; ERDOĞAN et al., 2018). Nesse sistema, as feridas podem ser classificadas de 0 a 5 e são avaliadas: a presença de úlcera sem infecção (1); úlcera profunda infectada sem abscesso e osteomielite (2); úlcera profunda com formação de abscesso e/ou osteomielite (3); gangrena localizada (4); e gangrena extensa (5). A classificação é zero quando não é observada nenhuma dessas alterações (SANTEMA et al., 2016).

A classificação da Universidade do Texas também é muito empregada e apresenta como adicional à classificação anterior, a análise de infecção e isquemia. Este sistema possui 3 graus, variando de ferida superficial não envolvendo tendão, cápsula ou osso (1), ferida com exposição de tendão ou cápsula (2), e ferida com exposição de osso ou articulação (3). Cada grau pode receber ainda uma classificação adicional, que deverá informar se existe infecção e/ou isquemia (SANTEMA et al., 2016).

Outro tipo de classificação bastante empregada e com a validade revista recentemente é a classificação PEDIS. Esta é a classificação mais completa entre as citadas e é recomendada pela *Infectious Diseases Society of America*. O nome PEDIS é derivado do acrônimo *Perfusion* (perfusão), *Extent* (extensão), *Depth* (profundidade), *Infection* (presença de infecção) e *Sensation* (sensibilidade), pilares dessa classificação (SCHAPER et al., 2019). Com base em sinais e sintomas característicos para cada parâmetro listado é possível atribuir uma escala e determinar a gravidade que o paciente está apresentando, podendo variar de não infectado (1), leve (2), moderado (3), até o grave (4) (Tabela 3 e Figura 6). Inicialmente, esta classificação surgiu com intuito de obter resultados mais definidos para pesquisas e estimativas de custo, mas, foi possível ver aplicabilidade e adesão de diversos estabelecimentos de saúde e hoje é uma das classificações mais recomendadas (CHUAN et al., 2015; MONTEIRO-SOARES et al., 2020).

Tabela 3. Manifestações clínicas de acordo com a gravidade da infecção da classificação PEDIS.

Manifestações clínicas	Gravidade da infecção	Grau PEDIS
Ferida sem purulência ou qualquer manifestação de inflamação	Não infectado	1
Presença de duas ou mais manifestações de inflamação (purulência, eritema, sensibilidade, calor ou endurecimento), qualquer celulite / eritema que se estende ≤ 2 cm ao redor da úlcera e a infecção é limitada à pele ou tecidos subcutâneos superficiais; nenhuma outra complicação local ou doença sistêmica	Leve	2
Infecção (como acima) em um paciente sistemicamente bem e metabolicamente estável, mas que possui uma ou mais das seguintes características: celulite com extensão > 2 cm, estrias linfangíticas espalhadas sob a fáscia superficial, abscesso do tecido profundo, gangrena e envolvimento de músculo, tendão, articulação ou osso	Moderado	3
Infecção em um paciente com toxicidade sistêmica ou instabilidade metabólica (por exemplo, febre, calafrios, taquicardia, hipotensão, confusão, vômitos, leucocitose, acidose, hiperglicemia grave ou azotemia)	Forte	4

Fonte: Monteiro-Soares et al., 2019.

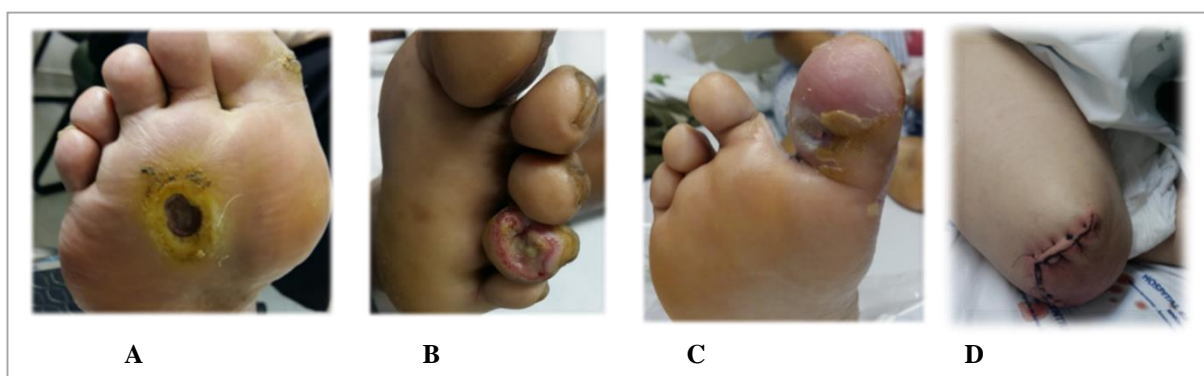


Figura 6. Pé diabético de acordo com a classificação PEDIS. (a) PEDIS 1 - não infectado; (b) PEDIS 2 - grau leve (infectado); (c) PEDIS 3 - grau moderado (infectado); (d) Resultado de uma infecção do pé diabético com classificação PEDIS 4, grau grave, que resultou em uma amputação menor. Fotos: cedidas por Bil Randerson Bassetti.

Logo, entendendo a importância desses sistemas, cada vez mais se tem buscado aprimorar estas classificações, buscando diminuir vieses, a fim de oferecer melhores condições de tratamento para estes pacientes e padronizar os casos para estudos. Uma das alternativas é o *PEDIS Score*, no qual Chuan et al. (2015) elaboraram um sistema de pontuação para tornar mais prática esta

classificação pelos clínicos e pesquisadores. São atribuídos mais pontos à medida que se tem, por exemplo, um aumento do tamanho da lesão ou profundidade no que se diz respeito aos tecidos atingidos. As especificações dessa graduação estão disponíveis na Tabela 4.

Tabela 4. Características avaliadas das úlceras do pé diabético para a composição do PEDIS Score.

PEDIS	Características	Pontos
Perfusão	Sem doença arterial periférica	0
	Com doença arterial periférica e sem isquemia crítica do membro	+1
	Isquemia crítica do membro	+2
Extensão	Pele intacta	0
	>1 cm ²	+1
	1 - 3 cm ²	+2
	>3 cm ²	+3
Profundidade	Pele intacta	0
	Superficial	+1
	Fáscia, músculo, tendão	+2
	Osso ou articulação	+3
Infecção	Nenhuma	0
	Superfície	+1
	Abscesso, fasciite e/ou artrite séptica	+2
	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica	+3
Sensibilidade	Sensibilidade intacta	0
	Perda da sensibilidade	+1

Fonte: CHUAN et al., 2015. Disponível em <<https://www.mdcalc.com/pedis-Score-diabetic-foot-ulcers#evidence>>.

Segundo a classificação pelo PEDIS Score, é possível categorizar os casos de pé diabético em grupos de baixo e alto risco de desenvolverem desfechos desfavoráveis, como não cicatrização da úlcera, amputações e mortes em seis meses. Este achado foi resultado de um estudo de coorte retrospectivo, com 364 pacientes com pé diabético e revelou ter precisão aceitável para previsão da evolução do quadro. Este sistema de pontos varia de 0 a 12, sendo os pacientes classificados com Score <7 os que tem menor risco de desenvolver desfechos desfavoráveis e pacientes com Score ≥7 o maior risco atribuível (CHUAN et al., 2015).

Tendo em vista essas considerações acerca das classificações, é importante compreender que dentro da síndrome do pé diabético, que engloba todas as alterações descritas, estão incluídos

casos de infecção do pé diabético (IPD). A IPD pode surgir a partir de úlceras na planta dos pés ou nos dedos, que podem se tornar infectadas pela exposição a microrganismos presentes na pele ou no ambiente externo. Estes microrganismos podem entrar no sítio da ferida, invadir, colonizar e, posteriormente, gerar infecção local com resposta inflamatória do hospedeiro. Além disso, lesões podem surgir por injúria tecidual por mal perfurante plantar – lesão que muitas vezes é imperceptível ao indivíduo pela falta de sensibilidade nos pés (BANDYK, 2018; WILLIAMS; HILTON; HARDING, 2004).

Em infecções agudas é comum que sejam isolados microrganismos aeróbios, Gram-positivos e, geralmente, as infecções são monomicrobianas. Já nas infecções crônicas e em feridas profundas, este perfil se altera, sendo encontrados diversos microrganismos, incluindo aeróbios Gram-negativos e anaeróbios obrigatórios (BANDYK, 2018; MACDONALD et al., 2020; MIYAN et al., 2017; RAMPAL et al., 2019). Além disso, estudos recentes empregando técnicas de biologia molecular tem constatado a natureza polimicrobiana das feridas crônicas de pé diabético, com uma grande diversidade de microrganismos. Jneid e colaboradores (2018), utilizando deste recurso, avaliaram a microbiota das infecções do pé diabético de 43 pacientes internados por infecção moderada ou grave. Neste estudo, eles identificaram 53 espécies bacterianas diferentes, incluindo as espécies mais comuns como *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* e *Enterococcus faecalis*, mas também encontraram 19 espécies incomuns, descritas pela primeira vez em cultura de tecido de IPD (JNEID et al., 2018; KWON; ARMSTRONG, 2018).

Entre os microrganismos Gram-positivos, são mais frequentes *S. aureus*, tanto MSSA (*S. aureus* sensível a meticilina) quanto MRSA (*S. aureus* resistentes à meticilina) e *Streptococcus* β -hemolítico. Entre os microrganismos Gram-negativos, se destacam *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus* spp., enquanto os microrganismos anaeróbios mais frequentes são: *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. e *Clostridium* spp. (MACDONALD et al., 2020; RAMIREZ-ACUÑA et al., 2019; RASTOGI et al., 2017; BELEFQUIH et al., 2016).

Trabalhos realizados no Brasil que analisaram o perfil microbiológico de úlceras infectadas do pé diabético demonstraram diferenças quanto ao predomínio de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Em estudos realizados nos estados de Tocantins e São Paulo, a taxa de microrganismos Gram-positivos foi, respectivamente, de 69,0% e 68,1% (PALOMO et al., 2022) enquanto no Amazonas houve um predomínio de microrganismos Gram-negativos

60,0% (PONTES et al., 2020). Dentre as principais limitações encontradas nesses estudos se destaca, algumas vezes, o emprego de *swab* para coletas, mesmo após debridamento das feridas, e a ausência da cultura de fungos e bactérias anaeróbias (FRANCISCO et al., 2020). Apesar disso, em todos os trabalhos, *S. aureus* continua sendo um patógeno de grande relevância nessas infecções. Altas taxas de isolados de MRSA vem sendo reportadas em diversos estudos, onde mais da metade dos isolados de *S. aureus* em úlceras do pé diabético infectadas podem ser classificados como MRSA. Nos casos de infecção causada por microrganismos Gram-negativos, o desafio tem sido o tratamento de microrganismos multirresistentes, com impactos no tempo de tratamento e, conseqüentemente, maiores custos (PALOMO et al., 2022; PERIM et al., 2015; PONTES et al., 2020). Alguns estudos demonstraram a presença de isolados de IPD carreando genes de grande importância clínica, como *Escherichia coli* carreando o gene *mcr-1*, que confere resistência à colistina, por exemplo (FERNANDES et al., 2016; NETO et al., 2012; TONINI et al., 2018).

Diversos fatores podem influenciar o estabelecimento de uma infecção do pé diabético. Dos fatores ligados ao hospedeiro, podem estar relacionados, hábitos de higiene, aspectos sociodemográficos (idade, sexo, baixa escolaridade e baixa renda), origem geográfica, além das características próprias da diabetes, como dificuldades de cicatrização e resposta inflamatória de baixo grau (JNEID et al., 2017; MOGRE et al., 2019). Para tratar essas infecções existem protocolos padronizados que orientam a utilização de antimicrobianos para o cuidado da IPD. Em casos leves e moderados, o curso da antibioticoterapia não deve variar mais que uma ou duas semanas. Para tratar infecções graves em pele e partes moles, o tempo médio de tratamento é de, aproximadamente, três semanas. No caso de infecções mais profundas, como uma osteomielite, o curso da antibioticoterapia é de até seis semanas (SCHAPER et al., 2019; PETERS et al., 2015; SENEVILLE et al., 2008). Além disso, nem sempre é realizado o teste de sensibilidade e são prescritos antimicrobianos de amplo espectro, o que, em muitos casos, não é o ideal. Devido as diferenças existentes no perfil de microrganismos e na sensibilidade dos mesmos aos antimicrobianos, as definições da antibioticoterapia empírica devem ser baseadas no perfil microbiológico de cada hospital (KANDEMIR et al., 2007; PALOMO et al., 2022). Kandemir e colaboradores (2007) realizaram um estudo com 102 pacientes com IPD e identificaram como fatores de risco para o desenvolvimento de infecções por microrganismos multirresistentes: a utilização prévia de antimicrobianos, frequência de internação, osteomielite e duração da internação (KANDEMIR et al., 2007).

Outro fator importante que pode comprometer o tratamento das feridas, sendo a principal causa das infecções crônicas, é a formação de biofilme. Em um biofilme, os microrganismos estão envolvidos em uma rica matriz formada de substâncias poliméricas extracelulares (EPS) que mantém a arquitetura do biofilme e favorece diversas interações entre os microrganismos (COSTERTON, 1999; FLEMMING et al., 2010). O aumento da cronicidade das lesões está relacionado com o potencial do biofilme em atuar como barreira física contra o sistema imunológico do hospedeiro e agentes antimicrobianos. Além disso, existe uma tendência que o biofilme se torne polimicrobiano. Diferentes espécies podem coexistir numa ferida, visando maior sobrevivência da comunidade, pois diante de uma grande diversidade microbiana pode se obter aumento da virulência e resistência aos antimicrobianos pela compartilhamento de metabólitos, moléculas de sinalização e DNA (BOULTON et al., 2020; DAVIS; MARTINEZ; KIRSNER, 2006; MALIK; MOHAMMAD; AHMAD, 2013). Logo, o biofilme pode retardar o processo de cicatrização, resultar em aumento dos custos e, muitas vezes, implicar em amputações (SHETTIGAR et al., 2018).

Todas estas características contribuem para que o tratamento dessa complicação seja custoso. De modo geral, a diabetes representa uma carga econômica significativa para os governos e sistemas de saúde do mundo todo. A estimativa global é que foram empregados, em 2021, cerca de 966 bilhões de dólares em todo mundo para o tratamento da diabetes em adultos, estando o Brasil na 3ª posição do *ranking*, com custo estimado de 42,9 bilhões de dólares (IDF, 2021).

A conscientização dos pacientes quanto às complicações que a diabetes pode causar não deve ser negligenciada, e se faz necessária devido à baixa adesão terapêutica, falta de cuidado com os pés e as altas taxas de amputação, que poderiam ser evitadas e que trazem consequências drásticas aos pacientes, suas famílias e para o Sistema Único de Saúde (CISNEROS; COSTA; NAVARRO, 2015; DE LIMA et al., 2022; SANTOS et al., 2013). Quando a amputação se torna inevitável, surgem os maiores desafios para os pacientes com esta complicação, como: lidar com a perda do membro ou parte dele, aceitar e se adequar às incapacidades impostas pela doença, perda da capacidade de trabalho ou perda do emprego, dependência de terceiros para cuidados básicos e dependência de benefícios do governo. Tudo isso contribui para que este indivíduo sofra muito além da fisiopatologia do pé diabético (NUNES, 2011; JIANG, 2022). Em um estudo realizado por Costa e Araújo (2010) em Salvador-BA com pacientes diabéticos, de 2009 a 2010, constatou-se que as complicações vasculares periféricas e oftalmológicas foram reportadas como principais causas que determinaram incapacidade laborativa e que justificaram o recebimento de benefícios do governo por meio do INSS (Instituto Nacional de Seguridade

Social). Além dos impactos financeiros, há uma alta frequência de doenças psíquicas em pacientes com IPD que sofreram amputações (COSTA; ARAÚJO, 2010; NUNES, 2011).

O correto e periódico acompanhamento de pacientes diabéticos é importante para prevenção e diagnóstico da IPD visando evitar a progressão da doença. Porém, muitos pacientes nem ao menos tem seus pés examinados em consultas de acompanhamento da diabetes e a grande maioria não dispensa cuidados básicos em relação aos pés (BEZERRA et al., 2015; ROSSANEIS et al., 2016). Além disso, a adoção de medidas de higiene, cuidados adequados, como corte correto das unhas e não remoção das cutículas, estão entre as medidas com menor adesão e são as mais simples e passíveis de correção (CUBAS et al., 2013).

Analisando os altos custos associados ao tratamento da IPD, a carga que este custo exerce nos sistemas de saúde de países menos desenvolvidos, e também as consequências graves que esta doença pode causar, como amputação e morte (CREWS et al., 2016; PALMEIRA; PINTO, 2015), focar na prevenção dos agravos e no monitoramento desses pacientes deve ser um imperativo nos serviços de saúde. Assim, dentro deste contexto, a presente tese buscou compreender melhor as características epidemiológicas, clínicas e aspectos relacionados com a microbiologia das úlceras do pé diabético e seus respectivos impactos sobre os custos envolvidos no tratamento dessa complicação. A identificação das variáveis mais onerosas pode contribuir para melhor gerenciamento da doença e direcionamento dos recursos da saúde. Além disso, a elaboração de estratégias de prevenção e estímulo ao autocuidado são essenciais, principalmente, considerando o aumento global da diabetes e o crescimento equivalente de suas complicações, como o pé diabético.

Capítulo 1

Cost analysis of diabetic foot ulcers treatment in a tertiary hospital according to PEDIS score

Artigo científico submetido à publicação na revista *Applied Health Economics and Health Policy*.

ISSN: 1179-1896. Qualis A3

AHEA-D-23-00148 - Submission Confirmation

De: Applied Health Economics and Health Policy (AHEA) (em@editorialmanager.com)

Para: ricardoschuenck@yahoo.com.br

Data: quarta-feira, 15 de março de 2023 22:23 BRT

Dear Dr Schuenck,

Thank you for submitting your manuscript, "Cost analysis of diabetic foot ulcers treatment in a tertiary hospital according to PEDIS score", to Applied Health Economics and Health Policy.

The submission id is: AHEA-D-23-00148

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<https://www.editorialmanager.com/ahea/>

Your username is: ricardoschuenck@yahoo.com.br

If you forget your password, you can click the 'Send Login Details' link on the Editorial Manager Login page.

Springer offers authors the option of making their articles available with open access via our the Springer Open Choice program. We advise you to familiarize yourself with the details of Springer Open Choice in advance, to be able to decide quickly should your paper be accepted for publication. Further information can be found at www.springer.com/openchoice. Please be aware that Adis journals, including Applied Health Economics and Health Policy, publish open access articles with a CC-BY-NC license. If your funding agency requires/mandates open access publication under any other license, please contact the journal Editorial Office.

In addition, Applied Health Economics and Health Policy offers authors the option of publishing various peer-reviewed digital features (including animated abstracts, video abstracts, slide decks, audio slides, instructional videos, infographics, podcasts and animations) with their articles; these are designed to increase the visibility, readership and educational value of articles. Plain language summaries (PLSs) can also be published with articles, which aim to assist readers who have some knowledge of, but not in-depth expertise in, the area to understand important medical advances. If you would like to publish any of these features with your article, please contact the journal Editor and see the 'Guidelines for Digital Features and Plain Language Summaries' that are available with the 'Instructions for Authors' on the journal webpage. PLEASE NOTE - digital features/PLSs submitted after the manuscript has been accepted for publication will be subject to a charge to cover processing outside our usual system.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office
Applied Health Economics and Health Policy

Cost analysis of diabetic foot ulcers treatment in a tertiary hospital according to PEDIS score

Julianne Soares Jardim Lacerda Batista

Department of Pathology Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

ORCID: 0000-0002-3210-6067

Bil Randerson Bassetti

Central State Hospital “Benício Tavares Pereira”, Vitória, Brazil

ORCID: 0000-0002-1299-7886

Creuza Rachel Vicente

Department of Social Medicine, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

ORCID: 0000-0003-0182-7969

Ricardo Pinto Schuenck (corresponding author)

Department of Pathology Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil. Av. Marechal Campos, 1468. Maruípe Vitória - ES, Brasil. CEP 29.043-900 ricardo.schuenck@ufes.br; Phone: +55 27 33357498

ORCID: 0000-0001-9825-5762

Running heading: Cost analysis of diabetic foot ulcers

Abstract

Background

Diabetic foot ulcers (DFU) generally require lengthy, complex, and costly treatment. Therefore, understanding the factors associated with increased treatment costs of DFU is essential for providing cost-effective interventions. This study aimed to determine the epidemiological and clinical characteristics influencing the treatment cost of DFU, according to PEDIS score.

Methods

The study was conducted in a tertiary hospital located in southeastern Brazil. Data collection comprised electronic medical records for demographic and clinical characteristics and cost sheets from the hospital financial sector for direct costs, which included hospitalization, surgeries, general procedures, materials and medications, and antimicrobials. PEDIS score was used to classify patients according to the risk of adverse events.

Results

The study included 121 patients, of whom 80.99% presented a high-risk of adverse events. The hospitalization length was higher in the high-risk group (median = 24.5 days; interquartile range (IQR) = 16.0 - 40.0) than in the low-risk (p-value = 0.0001). The high-risk group presented six times higher chances of amputation (OR = 6.01; 95% confidence interval = 2.23 - 16.2). The median cost per hospital attendance was Int\$ 13,503.35 (IQR = 8,326.25 - 23,542.51). The treatment cost for high-risk patients (median = Int\$ 14,180.15; IQR = 9,440.94 - 24,775.37) was 1.72 times higher than patients in the low-risk group (median = 8,229.07; IQR = 2,046.01 - 16,086.63) (p-value = 0.0003).

Conclusions

The high-risk group presented an increasing hospitalization length and higher necessity of amputation, impacting the categories of hospital daily and surgery. The results highlight the importance of secondary prevention in diabetes to avoid DFU with a high-risk of adverse events, reducing treatment costs in half and improving the patient's quality of life.

Key Points for Decision Makers

1. High-risk diabetic foot ulcer (DFU) patients had higher hospitalization lengths and amputation rates than low-risk patients, which contributed to the hospital expenditures for high-risk DFU patients being nearly twice as high as for low-risk DFU.
2. The high expenses for treating DFU demonstrate the relevance of actions both in primary healthcare to prevent this complication and in secondary healthcare to aim to reduce amputations, promote quality of life, and bring cost savings by preventing patients from evolving into a high-risk condition.

Declarations

Funding

This work was supported by the Espírito Santo Research and Innovation Support Foundation (FAPES, grant no. 211/2018), National Council of Scientific and Technological Development (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) – Finance Code 001.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Availability of data and material

Not applicable.

Ethics approval

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Espírito Santo (opinion number 1.607.410), in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Consent to participate

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent for publication

Not applicable.

Code availability

Not applicable.

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Drafting the article, acquisition and interpretation of data, and methodology: Julianne Soares Jardim Lacerda Batista and Bil Randerson Bassetti; Analysis of data and reviewing and editing the article: Creuza Rachel Vicente; Funding acquisition: Julianne Soares Jardim Lacerda Batista and Ricardo Pinto Schuenck; Supervision, analysis and interpretation of data, project administration, reviewing and editing the article: Ricardo Pinto Schuenck. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgment

Support from the hospital's board of directors, the Hospital Infection Control Committee, and the financial sector of the Central State Hospital "Benício Tavares Pereira"(Vitória - ES, Brazil).

1 Introduction

Worldwide estimations for diabetes mellitus predict 537 million people between 20 and 79 years affected, or one in ten adults, and approximately 40 to 60 million cases with lower limb complications, including diabetic foot [1, 2]. In 2045, projections indicate 784 million diabetics and a consequent increase in diabetic foot prevalence [1]. Diabetic foot reduces the quality of life, with social, physical, psychological, and economic impacts [3, 4]. In addition, the life expectancy post-amputation of diabetic foot and peripheral arterial disease is low, with a mortality rate higher than 50% in five years [5, 6].

Several wound classification systems are employed to diagnose and manage diabetic foot [7, 8]. Among them, the PEDIS classification, developed by the International Working Group on the Diabetic Foot, uses a range of information for the analysis of Diabetic Foot Ulcers (DFU), including perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation, presenting the classification in four categories [9].

PEDIS score facilitates clinical practice, classifying patients into low- and high-risk groups of adverse events, which are factors that contribute to increased treatment costs. Some examples of adverse events are healing delay, amputations, and death [10, 11]. In addition, PEDIS classification permits comparisons and is broadly used in prospective studies and cost analysis [12, 13].

The costs of treating DFU vary worldwide, depending on the available resources and treatment approaches [14–17]. Nevertheless, a prolonged treatment length and ulcer infection contribute to increased expenditures [16, 18]. The economic burden in developing countries may be greater considering the progressive prevalence of this complication when compared to developed countries [19]. Thus, the objective of this study was to determine the variation in DFU treatment costs according to epidemiological and clinical characteristics.

2 Research design and methods

This prospective cohort study included data from patients with DFU admitted to the Central State Hospital, located in Vitória, Espírito Santo state, Brazil, for outpatient and inpatient care from August 2016 to December 2019. The Central State Hospital is a reference for treating

neurological and vascular diseases. Patients who had health complications or performed procedures unrelated to DFU or with incomplete medical records were excluded.

The following data was collected from the medical records: age, sex, habits (smoking, alcohol consumption), comorbidities (heart disease, chronic kidney disease, peripheral arterial disease, hypertension), hospitalization length (in days), previous amputation due to DFU, surgery, and hospitalization in an intensive care unit (ICU).

The DFU classification applied the PEDIS score, as described by Chuan et al. (2015), and was evaluated by the same infectious disease specialist, who was also responsible for monitoring patients admitted to the vascular surgery unit and for outpatient follow-up. PEDIS score predicts the risk of amputation and mortality in six months. Its evaluation considered the parameters Perfusion (peripheral arterial disease, critical limb ischemia), Extent/size, Depth/tissue loss (superficial, fascia, muscle, tendon, bone, joint), Infection (surface, abscess, fasciitis, septic arthritis, systemic inflammatory response syndrome), and Sensation. PEDIS score varies from 0 to 12.

In addition, patients were categorized according to risk for adverse events, in low-risk (PEDIS score < 7) and high-risk (PEDIS score ≥ 7 ; AUROC 0.95, 82% specific). Adverse events comprised the development of non-healing ulcers, amputation, and death [10].

The amputation included minor and major amputations. Major amputation was defined as above the ankle, while minor amputation as below the ankle [20].

The Financial Sector of the Central State Hospital provided individual cost sheets with information on the direct costs of DFU treatment. Direct costs included hospitalization, surgeries, general procedures, materials and medications, and antimicrobials. Hospitalization costs included all charges for the patient's stay (hospital daily) in the general ward (three to six beds), staff, water, energy, waste, and sanitation expenses. Surgical costs included all procedures (debridements, major and minor amputations, plastic surgery, treatment for arterial insufficiency, and critical ischemia). General procedure costs included laboratory tests and physiotherapy. Materials and medicines costs comprised inputs, supplies (physiological solutions, equipment, needles, lint, and correlates), and medications, except antimicrobials. The expense with antimicrobials was evaluated separately for better comparisons. Medication cost

calculations were based on the dosage and duration of use described in the medical records and individual cost sheets. Only generic drugs were used.

Costs were converted from Brazilian real (BRL) to International dollars (Int\$) according to the 2016 - 2019 purchasing power parity (PPP) (1 Int\$ = 2.190 BRL) [21].

Statistical analyses were performed using GraphPad Prism (version 7.04). Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD) (age, PEDIS score) or median and interquartile range (IQR) (hospitalization length, treatment costs). Qualitative variables (sex, comorbidities, habits, previous amputation due to DFU, risk of adverse event by PEDIS score, surgery, hospitalization in ICU, amputation) were represented as simple frequencies and percentages.

To compare groups of risk of adverse events, the T-test was used for age and PEDIS score, the Mann-Whitney U test for the hospitalization length, treatment costs, and costs categories, the Chi-square test for sex, and the Fisher's exact test for comorbidities, habits, previous amputation due to DFU, amputation, and hospitalization in ICU. To compare groups of the previous amputation due to DFU, the Mann-Whitney U test was used for the PEDIS score and the Chi-square test for sex. The Mann-Whitney U test was also used to compare costs considering sex, habits, surgery, and hospitalization in ICU. Linear correlation analysis was used to assess the relationship between treatment costs with age, hospitalization length, and PEDIS score.

The Odds Ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI) was used to measure the association of amputation with sex, risk of adverse events, and previous amputations due to DFU. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Espírito Santo (opinion number 1.607.410).

3 Results

Of the 121 patients with DFU included in the study, the majority were elderly (67.77%), men (57.02%), and had systemic arterial hypertension (82.64%). The age ranged from 34 to 88 years (mean = 64.55; SD \pm 11.17). Regarding habits, 15.70% were smokers, 26.45% were ex-

smokers, and 16.53% were alcohol consumers. The median hospitalization length was 22.0 days (IQR = 13.0 - 36.0), and almost half were admitted to ICU (49.59%). Regarding the risk of adverse events, 80.99% were in the high-risk group, and the mean PEDIS score was 8.38 (SD \pm 1.84) (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with diabetic foot ulcer according to risk for adverse events.

Parameters	Low-risk* (N = 23)	High-risk* (N = 98)	Total (N = 121)	p-value
Demographic data				
Age (years), \pm	62.52 (\pm 13.19)	65.03 (\pm 10.67)	64.55 (\pm 11.17)	0.33
Sex				
Male	13 (56.52%)	56 (57.14%)	69 (57.02%)	0.95
Female	10 (43.48%)	42 (42.86%)	52 (42.98%)	
Comorbidities				
Arterial hypertension	20 (86.96%)	80 (81.63%)	100 (82.64%)	0.76
Heart disease	6 (26.08%)	38 (38.78%)	44 (36.36%)	0.34
Chronic kidney disease	8 (34.78%)	29 (29.59%)	37 (30.58%)	0.62
Peripheral arterial disease	5 (21.74%)	34 (34.69%)	39 (32.23%)	0.32
Habits				
Smoking				
Smokers	3 (13.04%)	16 (16.33%)	19 (15.70%)	>0.99
Ex-smokers	8 (34.78%)	24 (24.49%)	32 (26.45%)	0.42
Alcohol consumption	2 (8.69%)	18 (18.37%)	20 (16.53%)	0.35
Previous amputations due to DFU	9 (39.13%)	37 (37.76%)	46 (38.02%)	>0.99
Amputation (minor and major amputation)	7 (30.43%)	71 (72.45%)	78 (64.46%)	0.0004
Hospitalization length				
Median (days); IQR	15.0 (4.0 - 21.0)	24.5 (16.0 - 40.0)	22.0 (13.0 - 36.0)	<0.0001
Intensive care unit	7 (30.43%)	53 (54.08%)	60 (49.59%)	0.06
PEDIS score				
Mean, \pm SD	5.43, \pm 0.73	9.07, \pm 1.25	8.38, \pm 1.84	-

*Risk of adverse events according to the PEDIS score. Abbreviations: N - number of cases analyzed; IQR - Interquartile range; SD - Standard deviation. P-value by Mann-Whitney U (hospitalization length), Student T-test (age), Chi-square (sex), or Fisher's exact test (comorbidities, habits, previous amputations, amputation rate, intensive care unit).

The main surgical procedure was minor amputation (46.28%), followed by debridement (21.49%) and major amputation (18.18%). Therefore, the amputation rate was 64.46% ($n = 78$) (Table 1). Plastic surgery and treatment for arterial insufficiency (4.92%) and critical ischemia occurred less frequently (1.65%). Patients with previous amputations due to DFU were submitted more frequently to amputations (73.91%; 34/46) than patients without previous amputations (58.67%; 44/75), although the differences were not statistically significant (p -value = 0.90; OR = 1.99; 95% CI = 0.90 - 4.67). On the other hand, males (71.01%) were significantly more affected by amputations than females (57.69%) (p -value = 0.002; OR = 3.35; 95% CI = 1.51 - 7.38).

Demographic and clinical characteristics were not significantly different between the groups of risk of adverse events, except for the hospitalization length, higher in high-risk (median = 24,5 days; IQR = 16.0 - 40.0) than in low-risk (median = 15 days; IQR = 4.0 - 21.0) (p -value < 0.0001) (Figure 1A), and amputation, higher in high-risk (72.45%) than in low-risk (30.43%) (p -value = 0.0004) (OR = 6.01; 95% confidence interval = 2.23 - 16.2). In addition, the PEDIS score was significantly higher in amputees (median = 9.0; IQR = 8 - 10.0) than in non-amputees (median = 8.0; IQR = 6.0 - 9.0) (p -value = 0.0007) (Figure 1B). Heart disease, peripheral artery disease, alcohol consumption, and ICU admission were more frequent in high-risk than low-risk patients, although without significant differences (Table 1).

The treatment cost for DFU with 121 patients was Int\$ 2,130,720.67. The median cost per hospital attendance was Int\$ 13,503.35 (IQR = 8,326.25 - 23,542.51), ranging from Int\$ 21.32 to Int\$ 87,479.00. There was a strong positive correlation between the hospitalization length and the treatment cost ($r_s = 0.8937$) (Figure 2B). The treatment cost in cases with ICU admission (median = Int\$ 19,001.36; IQR = 12,007.87 - 29,551.41) was significantly higher than in cases with non-admission to ICU (median = Int\$ 9,741.37; IQR = 4,295.23 - 14,944.99) (p -value < 0.0001).

Costs were also significantly lower for those who did not require surgery (median = Int\$ 1,185.43; IQR = 22.81 - 4,895.93) than for those submitted to debridement (median = Int\$ 12,784.10; IQR = 8,543.52 - 17,761.10), minor amputation (median = Int\$ 14,594.22; IQR = 8,887.41 - 27,931.96), and major amputation (median = Int\$ 14,807.70; IQR = 10,998.81 - 30,124.67) (p -value < 0.001). In addition, the treatment cost with amputee (median = Int\$ 14,594.22; IQR = 9,440.94 - 28,449.28) was significantly higher than with non-amputee (median = Int\$ 10,795.21; IQR = 4,524.21 - 17,198.11) (p -value = 0.005).

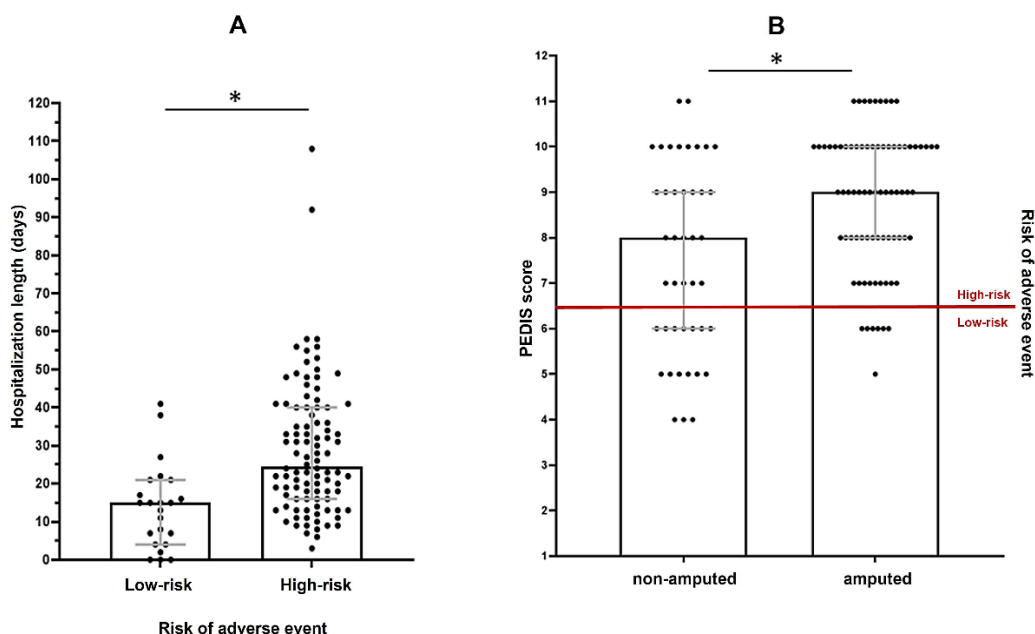


Figure 1. Hospitalization length (A) and amputation rate (B) according to risk for adverse events evaluated by PEDIS score. *Groups with a significant difference. (A) p-value = 0.0001 and (B) p-value = 0.0007. P-value obtained by the Mann-Whitney U Test.

The median treatment cost for patients younger than 60 years was Int\$ 11,244.78 (IQR = 5,325.98 - 20,725.74), while for the elderly was Int\$ 13,523.10 (IQR = 8,576.42 - 24,340.53) (p-value = 0.29), and there was no correlation between age and cost ($r_s = 0.0547$) (Figure 2A). Likewise, the costs to treating men (median = Int\$ 13,236.02; IQR = 8,271.76 - 28,894.39) and women (median = Int \$ 13,523.10; IQR = 8,887.41 - 20,399.24) were equivalent (p-value = 0.432). Similarly, there were no significant differences between smokers (median = Int\$ 14,598.24; IQR = 8,406.48 - 28,779.33) and non-smokers (including ex-smokers) (median = 13,362.84; IQR = 8,143.37- 24,320.24) (p-value = 0.88), and smokers and non-smokers (excluding ex- smokers) (median = Int\$ 12,386.78; IQR = 7,743.65 - 21,115.51) (p-value = 0.6453). Furthermore, costs did not differ significantly between alcohol consumers (median = Int\$ 30,587.25; IQR = 17,366.53 - 61,959.00) and non-alcohol consumers (median = Int\$ 22,908.09; IQR = 12,542.18 - 87,479.00) (p-value = 0.15).

The expenditure categories with the most significant impact on the treatment cost were hospitality services (median = Int\$ 5,679.23; IQR = 3,624.92 - 11,195.57) and surgery (median = Int\$ 3,098.57; IQR = 1,661.44 - 4,882.95), representing 47.84% and 26.10% of the costs, respectively. Materials and medications (median = Int\$ 1,471.81; IQR = 565.64 - 2,827.62) represented 12.40% of the costs, while procedures and physiotherapy (median = Int\$ 1,215.63;

IQR = 581.41 - 2,522.17) and antimicrobial therapy (median = Int\$ 405.66; IQR = 68.40 - 1,605.97 -) represented 10.24% and 3.42%, respectively.

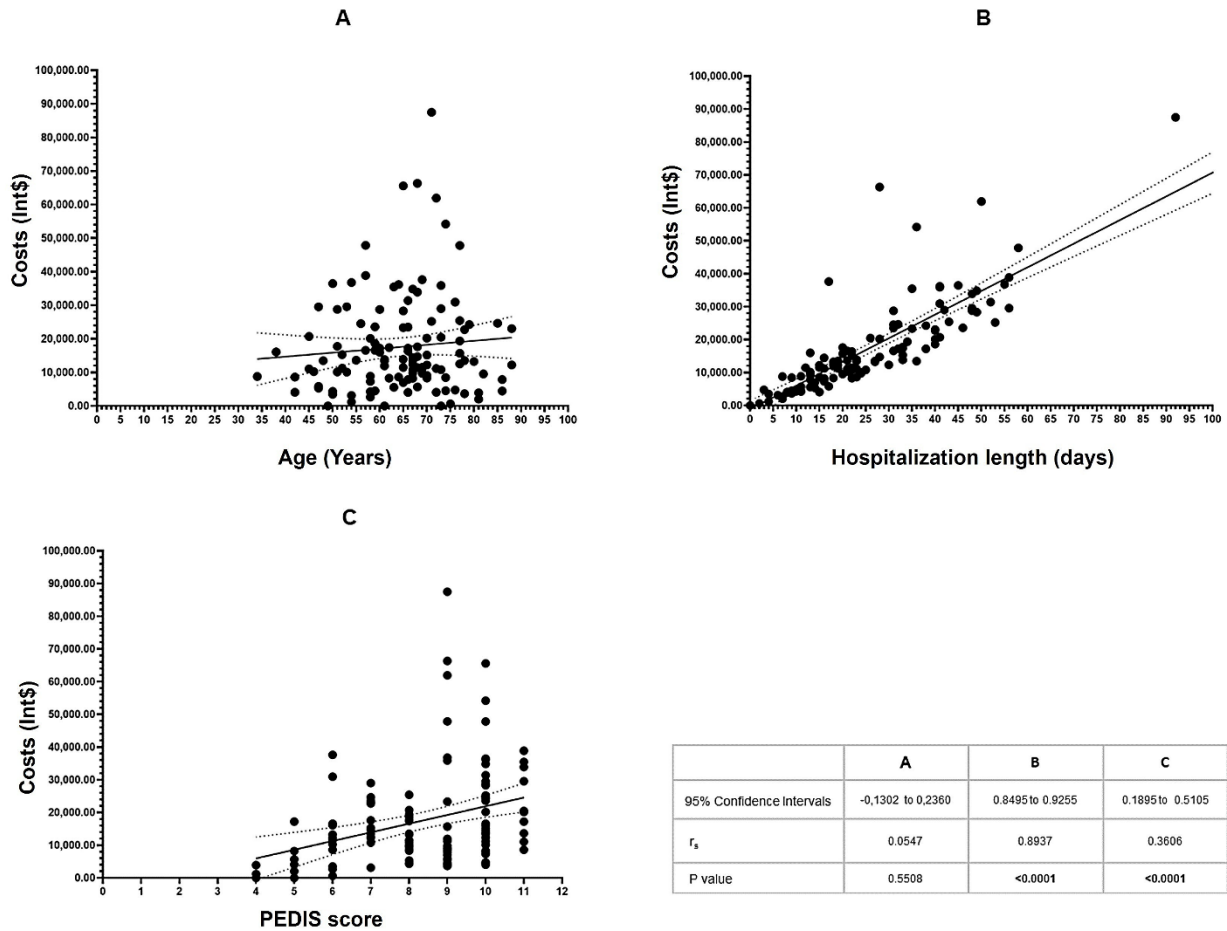


Figure 2. Correlation between the age (A), hospitalization length (B), and PEDIS score (C) with the total cost for treatment of diabetic foot ulcer in the International dollar (Int\$). Abbreviations: r_s - Spearman correlation coefficient.

The costs for treating the high-risk group for adverse events (median = Int\$ 14,180.15; IQR = 9,440.94 - 24,775.37) was 1.72 times higher than in the low-risk group (median = Int\$ 8,229.07; IQR = 2,046.01 - 16,086.63) (p -value = 0.0003), with a weak positive correlation between cost and PEDIS score ($r_s = 0.3606$) (Figure 2C). However, the costs varied widely in all expenditure categories, with significant differences between high and low-risk groups (Table 2).

Table 2. Treatment costs of diabetic foot ulcers according to risk for adverse events in the International dollar (Int\$).

Cost categories	Median cost (interquartile range) in Int\$		Median cost ratio	P-value
	Low-risk*	High-risk*		
Hospitality services	3,576.93 (851.67 - 6,134.93)	6,414.86 (4,247.52 - 11,752.17)	1.79	0.0002
Procedures and physiotherapy	541.94 (155.07- 1,999.07)	1,297.99 (703.07- 2,548.85)	2.39	0.0082
Surgery	1,907.26 (0.0 - 3,216.89)	3,405.45 (1,974.01 - 5,536.20)	1.78	0.0005
Materials and medications (except antimicrobials)	655.67 (172.70 - 1,840.93)	1,553.31 (736.15 - 3,070.09)	2.37	0.0015
Antimicrobials	2.29 (0.00 - 874.24)	480.43 (186.65 - 2,492.66)	209.79	<0.0001
Total	8,229.07 (2,046.01 - 16,086.63)	14,180.15 (9,440.94 - 24,775.37)	1.72	0.0003

*Risk of adverse events according to the PEDIS score. P-value by Mann-Whitney U test.

4 Discussion

Overall, most demographic and clinical characteristics of DFU patients did not differ from those observed in other studies, with a predominance of elderly, men, and people with comorbidities, such as hypertension [22, 23]. Most patients presented a high risk for adverse events and high hospitalization length. Several vascular alterations resulting from chronic hyperglycemia may favor not only the onset of DFU but also compromise its treatment. Changes in the immune system and metabolic pathways may contribute to deficiencies in wound healing [24]. In addition, wound chronicity is also related to bacterial biofilm, which forms a protective barrier against the immune system and antimicrobials [25, 26]. Besides, bacterial resistance contributes to the more prolonged and expensive treatment of DFU [27].

Evaluating differences in demographic and clinical characteristics and costs of treatment of patients with low- and high-risk of adverse events DFU, we found that: (i) there were similar demographic and clinical profiles between the groups for most of the characteristics analyzed; (ii) hospitalization length and amputation were the characteristics that showed significant differences, which were higher in the high-risk patient group; (iii) DFU treatment resulted in a high median cost, mainly considering the regional impact of this complication; (iv) comparative analysis demonstrated an almost 2-fold higher cost for high-risk patients in all cost categories; (v) expenses with the hospitalization and surgeries had a higher impact on the final costs.

The high rate of amputation reported in the present study is frequently found in different worldwide regions, especially in tertiary hospitals [28, 29]. Previous amputations due to DFU are recognized as risk factors for new amputations, and in the present study, most patients with previous amputations were submitted to new amputations [30, 31]. Males also presented a higher chance of amputation, even though the influence of sex on amputations is still controversial [32–34]. Several characteristics can influence amputation in males, including DFU severity, comorbidities, and worse local and systemic conditions [33, 35].

Hospitalization length and amputation were the only characteristics that differed between the groups for risk of adverse events. High-risk patients were hospitalized for 9.5 days longer than low-risk patients. In addition, high-risk patients required more than twice the number of amputations than low-risk patients. This characteristic is expected in the PEDIS score system, which considers a greater amputation risk for those with a score ≥ 7 [10]. All these features contribute to the DFU treatment being long, complex, and expensive [36, 37].

Costs with lower limb complications compromise a third of diabetes treatment costs, representing a burden comparable to diseases such as cancer and heart disease [36, 38]. In this study, the median cost per episode of DFU was high, as observed in Canada (mean = \$22,754; SD = 32,066) and Spain (mean = €7,633; SD 4,189) [38, 39]. Nevertheless, cost comparisons across countries are complex and may not reflect the burden of DFU, being necessary to consider the local realities, therapies, and technologies available for treatment [17].

In the present study, the median cost per episode of DFU was equivalent to more than 2.5 years of work for a person with the Brazilian minimum wage. Considering the minimum and maximum values employed in DFU treatment, these were equivalent to 1.48 days for almost 17 years of work. In addition, nearly half of the patients required ICU admission. Therefore, the

median cost of this type of hospitalization was equivalent to 3.5 years worked, about two times more than those who did not need this type of service.

The characteristics that most contributed to this final cost were hospital daily and surgeries, independent of the risk of adverse events. There was a direct relationship between the increase in hospitalization days and costs. Other studies pointed out that hospitalizations, surgeries, and antibiotics are categories with a higher impact on DFU treatment expenses [17, 40, 41].

The median treatment cost of amputated patients was significantly higher than those without amputation, corroborating the finding that hospitalization costs increased considerably with amputation procedures [42]. In Brazil, the estimated average cost for patients with diabetes submitted to amputation or lower limb disarticulation was Int\$ 9.89 million in 2014 [16].

Unsurprisingly, hospitalization in patients with a high risk of adverse events was costlier than in low-risk patients. The treatment of high-risk patients was almost twice as expensive as low-risk patients, corresponding to an expenditure of 1.13 more years of work to cover the expenses of a high-risk DFU case (990.92 work days) compared to a low-risk (575.06 work days). In addition, the high hospitalization length and the amputation rate of patients in the high-risk group directly impact final costs, consuming more than 70.0% of the treatment value. In a study with patients hospitalized with DFU in Russia, a gradual increase in the treatment costs was observed according to wound severity, being twice higher for groups with more severe DFU (Wagner classification = 3 - 4). In addition, the authors highlighted that the hospitalization length and vascular surgeries directly increased the cost, as observed in our study [43].

Given the high costs observed and the consequence of high-risk adverse events in DFU, it is imperative to invest in prevention and risk awareness [36]. Primary prevention can provide up to a 90% probability of cost reduction. In addition, attention should be given to patients who already have DFU. Secondary prevention can guarantee the care and survival of affected patients and prevent high treatment costs [40]. In addition, personalized approaches to treating DFU may shorten healing time and promote healthcare savings [44, 45].

This study has some limitations. Data collection in a tertiary and reference hospital may influence the high number of severe DFUs and explain the high percentage of amputations, nevertheless, without hampering the existence of the comparison groups according to the PEDIS score. In addition, we prioritized comparing the results with studies carried out in other

tertiary care centers. Due to secondary data, some aspects were not well explored, such as smoking and alcohol consumption. Nevertheless, the study presented the actual and direct costs of treating DFU and its burden on the health system.

5 Conclusions

Patients with DFU presenting a high-risk for adverse events required longer hospitalization lengths and had more amputations than low-risk patients. Consequently, treatment costs were higher for high-risk patients due to the daily hospital and surgeries. Therefore, it is necessary to invest in primary and secondary prevention, considering the economic burden of DFUs and the estimates of the increasing incidence of diabetes and its complications worldwide. Such approaches could reduce amputations, hospitalizations, and associated costs related to this diabetes complication.

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Accessed 17 feb 2023.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edn. Brussels, 2019. https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf. Accessed 17 feb 2023.
3. Jiang, F.-H., Liu, X.-M., Yu, H.-R., Qian, Y., & Chen, H.-L. The Incidence of Depression in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The international journal of lower extremity wounds*. 2022; <https://doi.org/10.1177/1534734620929892>
4. Costa, W. J. T., Penha-Silva, N., Bezerra, I. M. P., Paulo dos Santos, I., Ramos, J. L. S., Castro, J. M. de, de Abreu, L. C. Analysis of Diabetes Mellitus-Related Amputations in the State of Espírito Santo, Brazil. *Medicina*. 2020; <https://doi.org/10.3390/medicina56060287>
5. Morbach, S., Furchert, H., Gröblichhoff, U., Hoffmeier, H., Kersten, K., Klauke, G. T., Armstrong, D. G. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes care*. 2012; <https://doi.org/10.2337/DC12-0200>

6. Jeffcoate, W. J., Bus, S. A., Game, F. L., Hinchliffe, R. J., Price, P. E., & Schaper, N. C. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2016; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30012-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30012-2)
7. Game, F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016; <https://doi.org/10.1002/dmrr>
8. Monteiro-Soares, M., Russell, D., Boyko, E. J., Jeffcoate, W., Mills, J. L., Morbach, S., & Game, F. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020; <https://doi.org/10.1002/dmrr.3273>
9. Schaper, N. C. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: A progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2004; <https://doi.org/10.1002/dmrr.464>
10. Chuan, F., Tang, K., Jiang, P., Zhou, B., & He, X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS ONE*. 2015; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124739>
11. Gandhi, C., Kadam, P., Kamepalli, V., & Kadam, Y. PEDIS grading and its role in diabetic foot ulcer management. *International Surgery Journal*. 2019; <https://doi.org/10.18203/2349-2902.ISJ20192990>
12. Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Cornia, P. B., Pile, J. C., Peters, E. J. G., Armstrong, D. G., ... Senneville, E. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>
13. Karthikesalingam, A., Holt, P. J. E., Moxey, P., Jones, K. G., Thompson, M. M., & Hinchliffe, R. J. A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*. 2010; <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2010.02989.X>

14. Cawich, S. O., Islam, S., Hariharan, S., Harnarayan, P., Budhooram, S., Ramsewak, S., & Naraynsingh, V. The economic impact of hospitalization for diabetic foot infections in a Caribbean nation. *The Permanente journal*. 2014; <https://doi.org/10.7812/TPP/13-096>
15. Kerr, M., Barron, E., Chadwick, P., Evans, T., Kong, W. M., Rayman, G., Jeffcoate, W. J. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabetic Medicine*. 2019; <https://doi.org/10.1111/dme.13973>
16. Toscano, C., Sugita, T., Rosa, M., Pedrosa, H., Rosa, R., & Bahia, L. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; <https://doi.org/10.3390/ijerph15010089>
17. Jodheea-Jutton, A., Hindocha, S., & Bhaw-Luximon, A. Health economics of diabetic foot ulcer and recent trends to accelerate treatment. *The Foot*. 2022; <https://doi.org/10.1016/J.FOOT.2022.101909>
18. Hicks, C. W., Selvarajah, S., Mathioudakis, N., Sherman, R. E., Hines, K. F., Black, J. H., & Abularrage, C. J. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Annals of Vascular Surgery*. 2016; <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.11.025>
19. Raghav, A., Khan, Z. A., Labala, R. K., Ahmad, J., Noor, S., & Mishra, B. K. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2018; <https://doi.org/10.1177/2042018817744513>
20. van Netten, J. J., Bus, S. A., Apelqvist, J., Lipsky, B. A., Hinchliffe, R. J., Game, F., Schaper, N. C. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020; <https://doi.org/10.1002/DMRR.3268>
21. World Bank. International Comparison Program Database. GDP, PPP (Current International \$). Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>. Accessed 08 Jul 2021.
22. Goh, T. C., Bajuri, M. Y., C. Nadarajah, S., Abdul Rashid, A. H., Baharuddin, S., & Zamri, K. S. Clinical and bacteriological profile of diabetic foot infections in a tertiary care.

Journal of Foot and Ankle Research. 2020; <https://doi.org/10.1186/S13047-020-00406-Y/TABLES/6>

23. Sannathimmappa, M. B., Nambiar, V., Aravindakshan, R., Khabori, M. S. J. Al, Al-Flaiti, A. H. S., Al-Azri, K. N. M., Kiyumi, A. R. M. Al. Diabetic foot infections: Profile and antibiotic susceptibility patterns of bacterial isolates in a tertiary care hospital of Oman. *Journal of Education and Health Promotion*. 2021; https://doi.org/10.4103/JEHP.JEHP_1552_20

24. Patel, S., Srivastava, S., Singh, M. R., & Singh, D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2019.108615>

25. Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Pantel, A., Schuldiner, S., Sotto, A., & Lavigne, J. P. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Significance and Clinical Relevance. *Microorganisms*. 2020; <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8101580>

26. Afonso, A. C., Oliveira, D., Saavedra, M. J., Borges, A., & Simões, M. Biofilms in diabetic foot ulcers: Impact, risk factors and control strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; <https://doi.org/10.3390/IJMS22158278/S1>

27. Batista, J. S. J. L., Bassetti, B. R., Kaiser, T. D. L., Vicente, C. R., & Schuenck, R. P. Impact of microbiological characteristics on the costs of treating diabetic foot infection. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2022; <https://doi.org/10.1007/S13410-022-01071-6/TABLES/2>

28. Choucair, J., & Saad, R. The epidemiology and bacteriology of the diabetic foot infection in a tertiary care center. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2018.04.3786>

29. Saseedharan, S., Sahu, M., Chaddha, R., Pathrose, E., Bal, A., Bhalekar, P., Krishnan, P. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.09.003>

30. Jesus-Silva, G. de S., Oliveira, J. P. de, Brianezi, M. H. C., Silva, M. A. de M., Krupa, A. E., & Cardoso, R. S. Analysis of risk factors related to minor and major lower limb

amputations at a tertiary hospital. *J Vasc Bras.* 2017; <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008916>

31. Sen, P., Demirdal, T., & Emir, B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2019; <https://doi.org/10.1002/DMRR.3165>

32. Rodrigues, B. T., Vangaveti, V. N., Urkude, R., Biros, E., & Malabu, U. H. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102397>

33. Iacopi, E., Pieruzzi, L., Riitano, N., Abbruzzese, L., Goretti, C., & Piaggese, A. The Weakness of the Strong Sex: Differences Between Men and Women Affected by Diabetic Foot Disease. *The international journal of lower extremity wounds.* 2021; <https://doi.org/10.1177/1534734620984604>

34. Naqvi, I. H., Talib, A., Naqvi, S. H., Yasin, L., & Rizvi, N. Z. The Neuro-Vascular Consequence of Diabetes: Foot Amputation and Evaluation of its Risk Factors and Health-Related Economic Impact. *Current Vascular Pharmacology.* 2020; <https://doi.org/10.2174/1570161118666200320112401>

35. Navarro-Peternella, F. M., Lopes, A. P. A. T., de Arruda, G. O., Teston, E. F., & Marcon, S. S. Differences between genders in relation to factors associated with risk of diabetic foot in elderly persons: A cross-sectional trial. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* 2016; <https://doi.org/10.1016/J.JCTE.2016.10.001>

36. Armstrong, D. G., Swerdlow, M. A., Armstrong, A. A., Conte, M. S., Padula, W. V., & Bus, S. A. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *Journal of Foot and Ankle Research.* 2020; <https://doi.org/10.1186/S13047-020-00383-2/FIGURES/1>

37. Edmonds, M., Manu, C., & Vas, P. The current burden of diabetic foot disease. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma.* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.01.017>

38. Syed, M. H., Salata, K., Hussain, M. A., Zamzam, A., de Mestral, C., Wheatcroft, M., Al-Omran, M. The economic burden of inpatient diabetic foot ulcers in Toronto, Canada. *Vascular*. 2021; <https://doi.org/10.1177/1708538120923420>, 28(5), 520–529. <https://doi.org/10.1177/1708538120923420>
39. Nieto-Gil, P., Ortega-Avila, A. B., Pardo-Rios, M., Cobo-Najar, M., Blasco-Garcia, C., & Gijon-Nogueron, G. Hospitalisation Cost of Patients with Diabetic Foot Ulcers in Valencia (Spain) in the Period 2009–2013: A Retrospective Descriptive Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; <https://doi.org/10.3390/IJERPH15091831>
40. Barshes, N. R., Saedi, S., Wrobel, J., Kougiyas, P., Kundakcioglu, O. E., & Armstrong, D. G. A model to estimate cost-savings in diabetic foot ulcer prevention efforts. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017; <https://doi.org/10.1016/J.JDIACOMP.2016.12.017>
41. Rinkel, W. D., Luiten, J., van Dongen, J., Kuppens, B., Van Neck, J. W., Polinder, S., Coert, J. H. In-hospital costs of diabetic foot disease treated by a multidisciplinary foot team. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.029>
42. Tchero, H., Kangambega, P., Lin, L., Mukisi-Mukaza, M., Brunet-Houdard, S., Briatte, C., Rusch, E. Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review. *Annales d'Endocrinologie*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.11.005>
43. Ignatyeva, V. I., Severens, J. L., Ramos, I. C., Galstyan, G. R., & Avxentyeva, M. V. Costs of Hospital Stay in Specialized Diabetic Foot Department in Russia. *Value in Health Regional Issues*. 2015; <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.09.003>
44. Game, F., Jeffcoate, W., Tarnow, L., Jacobsen, J. L., Whitham, D. J., Harrison, E. F., Russell, D. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30240-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30240-7)
45. Wolcott, R. Economic aspects of biofilm-based wound care in diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*. 2015. <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.5.189>

Capítulo 2

Impact of microbiological characteristics on the costs of treating diabetic foot infection

Artigo científico publicado na revista *International Journal of Diabetes in Developing*

Countries. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13410-022-01071-6>. Qualis B1



Impact of microbiological characteristics on the costs of treating diabetic foot infection

Julianne Soares Jardim Lacerda Batista¹ · Bil Randerson Bassetti² · Thaís Dias Lemos Kaiser² · Creuza Rachel Vicente³ · Ricardo Pinto Schuenck¹

Received: 21 October 2021 / Accepted: 17 April 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Research Society for Study of Diabetes in India 2022

Abstract

Objective To investigate the impact of the microbiological profile on the costs of treating diabetic foot infections (DFI).

Methods Data was accessed from electronic medical records of a Brazilian public tertiary hospital. The PEDIS score was used to classify ulcers and the risk of subsequent events (non-healing ulcer, need of amputation, death). Microbiological samples were obtained from deep tissue in surgical procedures and identified by standard methods. Information on actual treatment costs was collected in the financial sector.

Results We analyzed 117 medical records of 97 patients. The median PEDIS score was 9, and most patients (94.02%) presented a high risk of subsequent events. Most of the 226 microorganisms isolated were Gram-negative (68.14%). Longer hospitalization length and higher costs involved polymicrobial infections (31.92 days; Int \$ 21,755.92), multidrug-resistant microorganism (MDR) (29.84 days; Int \$ 20,219.99), and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (30.25 days; Int \$ 20,607.29). The costs with antimicrobials were significantly higher in polymicrobial infection than in monomicrobial and in the presence of MDR than non-multidrug-resistant microorganisms.

Conclusions The microbiological profile, number of microorganisms per wound, and bacterial resistance may increase the hospitalization time and costs of treating DFI, suggesting that bacterial culture may be more financially advantageous than applying empirical therapy for DFI at the beginning of the treatment.

Keywords Diabetic foot infection · Costs · Multidrug resistance · Polymicrobial infection

Introduction

Diabetes mellitus affected approximately 463 million people worldwide in 2019, and estimations indicate an increase to 700 million in 2045 [1]. Diabetic foot is one of the most frequent, costly, and limiting complications related to this disease [2]. This complication occurs due to poor glycemic control and vascular and neurological alterations. Diabetic foot alters the sensitivity of the feet, and injuries can originate from

ulcers or contact with sharp objects. The wounds are a pathway open for developing infections that may progress to diabetic foot infection (DFI) [3].

Several characteristics may influence the microbiological profile of DFI, including geographic aspects, lesion severity, and previous antimicrobial use [4, 5]. Acute infections present mainly Gram-positive microorganisms, and *Staphylococcus aureus* is the primary agent. In chronic wounds, Gram-negative microorganisms are the majority, and infections are usually polymicrobial [4, 6], with virulence factors, metabolic cooperation, and quorum-sensing systems contributing to the chronicity [5]. In addition, studies have reported high rates of antimicrobial resistance in DFI worldwide, including resistance to multiple antimicrobials, resulting in high rates of amputations and deaths [7, 8].

Besides, the cost of treatment can be ten times higher in patients with diabetic foot than in diabetic people without this condition [9]. Other studies have shown the burden of this complication on health systems and out-of-pocket payment by those affected, mainly with costs related to hospitalization

✉ Ricardo Pinto Schuenck
 ricardo.schuenck@ufes.br

¹ Laboratory of Molecular Biology and Bacterial Virulence (LABCAS), Department of Pathology, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória, ES CEP 29.043-900, Brazil

² Central State Hospital Benício Tavares Pereira, Vitória, Brazil

³ Department of Social Medicine, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

in middle and low-income countries [10, 11]. In Brazil, the estimated costs associated with the diabetic foot can reach 361 million dollars (Int\$) per year [11]. However, there is still a dearth of studies on the actual cost of DFI, especially considering the microbiological characteristics. Therefore, this study presents the impact of the microbiological profile of DFI on the costs of treatment, indicating categories of expenditure to measure the actual therapeutical cost of this affection.

Research design and methods

Data were collected from medical records of adult patients (≥ 18 years) admitted to a tertiary public hospital from August 2016 to December 2019. This hospital is located in Vitória municipality, Espírito Santo state, Brazil, and is a reference center for the treatment of vascular and neurological diseases. The records included were those from patients with positive results in bacterial culture performed with deep tissue fragments, including readmissions. Therefore, the exclusion criteria encompassed the absence of clinical information and incomplete antibiogram results. The financial sector of the hospital provided information on the costs of antibiotics and the final total expenditure per patient.

The variables evaluated were age, sex, length of hospitalization (in days), antimicrobial therapy, surgical treatment (debridement, minor and major amputation, and plastic surgery), admission in the intensive care unit (ICU), bacterial culture, characterization of the isolate (monomicrobial or polymicrobial), antibiogram results, characterization of drug resistance (multidrug-resistant — MDR or non-multidrug resistant — NMDR), and costs with treatment.

An infectious disease specialist evaluated the ulcers and the risk of subsequent events (non-healing ulcer, need for amputation, death) using the classification of perfusion, extent, depth, infection, and sensation (PEDIS score). The risk of subsequent events was categorized as high (PEDIS score ≥ 7) and low (PEDIS score < 7) according to Chuan et al. [12].

MDR microorganisms were characterized by non-susceptibility to one or more agents of at least three different classes of antibiotics, according to the definition of Magiorakos et al. [13]. Microorganisms that did not fit in this condition were considered NMDR.

Polymicrobial infections involved more than one microorganism isolated per patient, and monomicrobial presented only one microorganism isolated.

The individual costs with DFI treatment included all expenses, such as hospitalization, procedures, surgeries, medications, materials, and antimicrobials. The cost of hospitalization includes hospitality services or daily room rates and considers staff costs, sanitation, and expenses with water, energy, and waste. All patients were admitted to the general ward with 3–6

beds. The procedures include laboratory tests and physiotherapy. The costs with surgery were related to all surgical procedures (debridement, minor and major amputation, plastic surgery). Medications and materials include all inputs (physiological solutions, needles, syringes, equipment, lint, and correlates) and medications used during the hospitalization, except antimicrobials. The antimicrobial therapy costs were calculated based on the dosage and time of use described in the medical records. All medications and antimicrobials used were generics. Costs were quoted in Brazilian real (BRL) and converted to International dollars (Int\$) according to the 2016–2019 purchasing power parity (PPP) (1 Int\$ = 2.190 BRL) [14].

The bacterial isolates were obtained from fragments of deep tissues of diabetic foot infection wounds (collected by debridement or other surgical procedure). All isolates were processed, isolated, and identified by standard methods [15]. Anaerobic culture was not performed in this study. The diffusion disc method was used to evaluate the susceptibility profile of the isolates to antimicrobials, according to the criteria established by the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines [16]. Besides, gradient method (to determine vancomycin and tigecycline susceptibility — E-test™ Biomérieux, France) and broth microdilution (to determine colistin susceptibility) were also employed.

Chi-square or Fisher's exact test was used to evaluate whether the type of infection (polymicrobial or monomicrobial, Gram-negative or Gram-positive microorganism, MDR or NMDR) affected the rates of amputation and the use of the ICU. Mann–Whitney *U* test was used to analyze whether the type of infection influenced the length of hospitalization and costs with the treatment. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism (version 7.04). A *p* value < 0.05 was considered significant.

The Research Ethics Committee at the Federal University of Espírito Santo, in Vitória, Brazil, approved the study protocol (approval number 1.607.410).

Results

The study comprised 97 patients with DFI, primarily males (62.5%), with a mean age of 63.96 years (standard deviation = 11.08 years). Due to the readmission of 17 patients (14 readmitted once, three readmitted twice), 117 medical records were evaluated. The median PEDIS score was 9 (interquartile range = 10–8), ranging from 5 to 11, and most patients (94.02%) presented a high risk for a subsequent event (PEDIS score ≥ 7). The median length of hospitalization was 24.00 days (interquartile range = 15.00–40.00 days), and 56 (47.86%) patients were admitted to the ICU. The lower limb amputation occurred in 80 (68.37%) of hospitalizations, being 60 (75.0%) due to minor amputation and 20 (25.0%) due to major amputation. The median PEDIS score was 10

(interquartile range = 10–8) for patients who had an amputation and 9 (interquartile range = 10–8) for those who did not require amputation.

Debridements were performed in 33 cases (28.21%) and plastic surgery in two (1.71%). The main antimicrobials used in the 117 admissions were vancomycin ($n = 58$, 49.57%), ciprofloxacin ($n = 48$, 41.03%), piperacillin-tazobactam ($n = 47$, 40.17%), meropenem ($n = 44$, 37.61%), and ertapenem ($n = 34$, 29.06%). In addition, tigecycline was used in 11 cases (9.40%) and polymyxin B in six (5.13%).

A wide variety of bacterial species was identified among 226 microorganisms isolated. *Proteus mirabilis* (17.70%), *Staphylococcus aureus* (17.70%), and *Pseudomonas aeruginosa* (12.83%) were the most frequent (Table 1). The majority of the microorganisms were Gram-negative ($n = 154$, 68.14%). Most isolates were resistant to cephalosporins, penicillins, and quinolones. *P. mirabilis* was resistant to several classes, such as cephalosporins, e.g., cephalothin ($n = 31$, 77.50%) and ceftriaxone ($n = 29$, 72.50%); monobactam, e.g., aztreonam ($n = 29$, 72.50%); sulfonamides, e.g., sulfamethoxazole-trimethoprim ($n = 23$, 57.50%); and aminoglycosides, e.g., gentamicin ($n = 22$, 55.00%); and did not present resistance to carbapenems. Among the *S. aureus*, 24 (60.00%) were methicillin-resistant (MRSA), and the most of isolates were resistant to erythromycin ($n = 32$, 80.00%), ciprofloxacin ($n = 25$, 62.50%), and clindamycin ($n = 19$, 47.50%). *P. aeruginosa* showed more resistance to aztreonam ($n = 16$, 55.17%), ciprofloxacin ($n = 16$, 55.17%), and gentamicin ($n = 14$, 48.28%). Although less frequent, 24.14% ($n =$

7) of *P. aeruginosa* isolates were resistant to meropenem, and 13.79% ($n = 4$) to imipenem. All *A. baumannii* isolates were resistant to carbapenems, ceftazidime, and cefepime. In addition, *A. baumannii* were resistant to ciprofloxacin ($n = 14$, 93.33%), piperacillin-tazobactam ($n = 14$, 93.33%), gentamicin ($n = 10$, 66.67%), and sulfamethoxazole-trimethoprim ($n = 10$, 66.67%).

Most of the infections ($n = 93$, 79.48%) had at least one MDR bacteria, and 24 (20.52%) had only NMDR microorganisms. The median length of hospitalization in cases with MDR bacteria was 27 days (interquartile range = 16.00–41.00 days) while in patients with NMDR bacteria was 19 days (interquartile range = 13.25–29.75 days), without significant difference (p value = 0.14) (Fig. 1). Furthermore, there were no considerable differences between these groups regarding ICU admission (p value = 0.82), which occurred in 47.31% of MDR ($n = 44$) and 50.00% of NMDR ($n = 12$), as well as in amputation rates (p -value = 0.99), which affected 67.74% of MDR ($n = 63$) and 70.83% of NMDR ($n = 17$).

The median length of hospital stay in DFI caused by MRSA was 26.00 days (interquartile range = 16.25–48.75 days) and in infections with methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) was 23.00 days (interquartile range = 13.25–34.75 days), without significant difference (p value = 0.25) (Fig. 1). Besides, there were no considerable differences regarding ICU admission, which occurred in 50.00% ($n = 12$) of the patients with MRSA and 37.50% ($n = 6$) of MSSA cases (p value = 0.52). Amputation rates also did not differ between these groups (p value = 0.94), being 66.67% for MRSA ($n = 16$) and 62.50% for MSSA ($n = 10$).

Most of the infections were polymicrobial ($n = 67$, 57.26%): 62.68% ($n = 42$) caused by two bacterial species, 19.40% ($n = 13$) by three, 11.94% ($n = 8$) by four, 1.49% ($n = 1$) by five, and 4.47% ($n = 3$) by six. In the monomicrobial infections ($n = 50$, 42.74%), the main species isolated were *P. mirabilis* ($n = 17$, 34.0%) and *S. aureus* ($n = 10$, 20.0%). The median length of hospital stay was 28 days (interquartile range = 16.00–46.00 days) in patients with polymicrobial infection, being significantly higher than in those with monomicrobial infections (median = 21 days, interquartile range = 12.75–33.25 days) (p value = 0.03) (Fig. 1). There were no considerable differences between admission in ICU, which occurred in 50.00% ($n = 25$) of patients with monomicrobial infection and 46.26% ($n = 31$) of those with polymicrobial infection (p value = 0.68), as well as in amputation rate, which affected 68.00% ($n = 34$) of cases with monomicrobial infection, and 68.65% ($n = 46$) of those with polymicrobial infection (p value = 0.93).

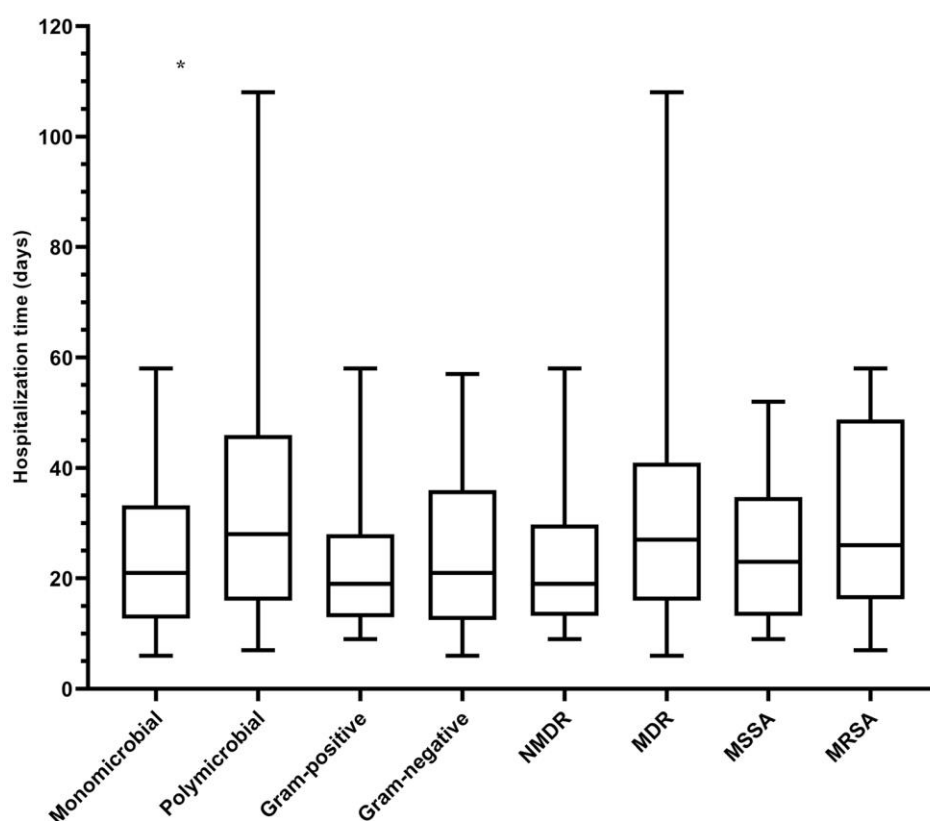
Monomicrobial infections had predominance of Gram-negative bacteria ($n = 33$, 66.00%), and most of the monomicrobial infections with Gram-negative bacteria were MDR ($n = 22$, 66.67%). In monomicrobial infections caused by Gram-positive bacteria ($n = 17$, 34.00%), the rate of MDR

Table 1 Bacterial species isolated from diabetic foot infections

Bacterial species	$N = 226$	%
<i>Proteus mirabilis</i>	40	17.70
<i>Staphylococcus aureus</i>	40	17.70
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29	12.83
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15	6.64
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	5.31
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	4.87
<i>Proteus vulgaris</i>	10	4.42
<i>Morganella morganii</i>	9	3.98
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	9	3.98
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	2.65
<i>Escherichia coli</i>	5	2.21
<i>Klebsiella aerogenes</i>	5	2.21
<i>Serratia marcescens</i>	5	2.21
Other*	30	13.27

**Klebsiella pneumoniae*; *Proteus penneri*; *Enterobacter agglomerans*; *Klebsiella oxytoca*; *Citrobacter* spp.; *Staphylococcus intermedius*; *Beta-hemolytic Streptococcus* spp.; *Enterobacter aerogenes*; *Edwardsiella tarda*; *Pseudomonas putida*; *Providencia stuartii*; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus* spp.; *Streptococcus viridans*

Fig. 1 Length of hospital stay of patients with diabetic foot infection in different groups according to the type of infection. Abbreviations: MDR — multidrug resistance; NMDR — non-multidrug resistance; MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Mann-Whitney *U* test was used in all comparisons **p* value < 0.05



was 52.94% ($n = 9$). Admission in ICU was necessary for 53.73% ($n = 36$) of patients with monomicrobial infection caused by Gram-negative bacteria, while the same occurred with 41.18% ($n = 7$) of patients with monomicrobial infection caused by Gram-positive bacteria, without significant differences (p value = 0.55). Regarding amputation, 73.13% ($n = 49$) of cases with monomicrobial infection caused by Gram-negative bacteria and 58.82% ($n = 10$) of those with monomicrobial infection caused by Gram-positive bacteria suffered this procedure, without significant difference (p value = 0.35). The median hospital stay for Gram-positive group was 19 days (interquartile range = 13.0–28.0 days), and in Gram-negative group was 21 days (interquartile range = 12.5–36.0 days), without a significant difference (p value = 0.57) (Fig. 1).

The median or mean PEDIS score by infection categories was similar: 9 (interquartile range = 10–9) and 9 (interquartile range = 10–8) for polymicrobial and monomicrobial infection (p value = 0.33); 9 (interquartile range = 10–8) and 8.58 (standard deviation = 1.38) for infections for MDR and NMDR microorganisms (p value = 0.05); 10 (interquartile range = 10–8.25) and 8.75 (standard deviation = 1.57) in MRSA and MSSA (p value = 0.54); 9 (interquartile range = 10–8) and 8.82 (standard deviation = 1.59) for infections caused by Gram-negative and Gram-positive microorganisms (p value = 0.94).

The cost of the 117 hospitalizations by DFI was Int\$ 2,252,038.62. The average cost per patient was Int\$ 19,248.19 (standard deviation = Int\$ 15,243.22), with a minimum of Int\$ 3122.76 and a maximum of Int\$ 87,479.00. Daily room rates (mean = Int\$ 9283.28, standard deviation = Int\$ 8905.41) and surgery (mean = Int\$ 4095.23, standard deviation = Int\$ 3182.02) were the categories that most affected the final cost, followed by procedures and physiotherapy (mean = Int\$ 2145.69, standard deviation = Int\$ 2108.89), materials and medications (mean = Int\$ 2103.56, standard deviation = Int\$ 2051.09), and antimicrobials (mean = Int\$ 1620.43, standard deviation = Int\$ 2044.38).

Higher total expenditures occurred in infections with the following characteristics: polymicrobial, caused by Gram-negative bacteria, with MDR microorganisms, and in the presence of MRSA (Fig. 2). Comparing the mean cost of treatment according to the characteristics of the infections, polymicrobial was 1.37-fold more expensive than monomicrobial, MDR was 1.31-fold costlier than NMDR, with Gram-negative bacteria was 1.48-fold more expensive than in the presence of Gram-positive microorganisms, and with MRSA was 1.49-fold costlier than with MSSA. The total cost of treating polymicrobial infections was significantly higher than monomicrobial infections (p value = 0.03) (Table 2).

Analyses by category of expenditure showed which ones most affected the final cost of the treatment. Expenditures in polymicrobial infections, in the presence of Gram-negative bacteria, and with MDR microorganisms were higher for almost all categories, except for materials and medications. The expenditure in the presence of MRSA was higher than in MSSA for all categories, especially costs related to materials and medications (1.66-fold higher) and antimicrobials (1.62-fold higher), although without significant differences. Comparing polymicrobial and monomicrobial infections, the categories with significant differences were procedure (1.53-fold higher), surgery (1.50-fold higher), and antimicrobials (2.16-fold higher), being costlier in the polymicrobial. Infections with Gram-negative bacteria were significantly more expensive than those with Gram-positive considering surgeries costs (1.71-fold higher). Infections with MDR bacteria were significantly costlier regarding antimicrobials expenditures (1.88-fold higher) than NMDR (Table 2).

Discussion

The present study demonstrated that the microbiological profile of DFI impacts its actual treatment cost. DFI classified as polymicrobial caused by Gram-negative and multidrug-resistant microorganisms presented higher hospitalization length and cost burden. Besides, expenditures with antimicrobials and surgeries had a higher impact on the final charge of hospital admissions.

Patients' general characteristics were similar to those described in DFI cases from different parts of the world, with a predominance of men, elderly, and typical comorbidities, such as arterial hypertension and heart diseases [7, 17]. The high risk of subsequent events and a PEDIS score similarly indicating high risk in all categories of infections may be related to the hospital's profile, which serves patients in more severe conditions.

The microbiological profile found was similar to that reported in other studies, being the most frequent species from the Enterobacteriaceae family, *S. aureus* and *P. aeruginosa* [18, 19]. Although *S. aureus* has been one of the main microorganisms isolated, Gram-negative bacteria were predominant. This fact confirms the trend observed in several countries where species of the Enterobacteriaceae family are frequently isolated from DFI [6, 20].

Most isolates showed a high antimicrobial resistance rate, including resistance to antibiotics used in the empirical treatment of DFI. Moreover, many isolates were MDR, as observed in other studies performed in tertiary hospitals [7, 21]. Use of broad-spectrum antimicrobials and admission of patients in an advanced stage of DFI, who previously used antimicrobials, may contribute to this profile. Here, patients

with infections caused by MDR microorganisms had more extended hospitalization and higher final treatment costs than NMDR, without statistically significant difference. Other studies also showed an increase in hospitalization time and higher amputation rates in MDR due to the challenges in effectively treating cases presenting resistance to multiple drugs [8, 22].

In the present study, there were no significant differences regarding amputations, length of hospitalization, total costs with treatment, and costs in almost all categories between infections related to Gram-negative microorganisms and those caused by Gram-positive. Nevertheless, Gram-negative cases presented the worst outcomes, with a higher frequency of amputations, more extended hospital stay, and treatment more expensive, with a significant difference in costs with surgery. Monomicrobial infections with Gram-negative microorganisms in DFI have already been pointed out as a risk factor for lower limb amputation [23], which may be related to a large proportion of MDR microorganisms within this group. Previous studies demonstrated the burden of these infections on the health systems since blood infections caused by MDR Gram-negative bacilli acquired in hospitals [24] and MDR infections acquired in the community presented increased hospitalization time and treatment costs [24, 25].

S. aureus is a relevant DFI pathogen, and due to diverse virulence factors and its adaptation in polymicrobial communities, MRSA isolates have become an emerging global concern [26, 27]. In the present study, despite no statistically significant differences, DFI due to MRSA presented longer hospitalization length and higher costs in all categories than MSSA, corroborating a previous study that demonstrated more days of hospitalization (2–10 days) and higher costs (1.5 to 3 times more expensive) in MRSA infections than in MSSA [27].

The more significant differences in the present study occurred while comparing groups according to the diversity of bacterial species in DFI, with polymicrobial infections presenting higher treatment costs, including almost all categories, and longer length of hospitalization than monomicrobial. Polymicrobial infections can complicate chronic wounds and have been frequently reported in DFI [21, 28], although some studies indicate a higher prevalence of monomicrobial infections [5]. The majority of polymicrobial infections in the present study may be related to the hospital's profile, which receives more severe cases of DFI, including neuroischemic cases [20].

The costs associated with DFI treatment were high for all microbiological categories, mainly with daily room rates and surgeries, despite only polymicrobial infection versus monomicrobial infection presented a significant difference in total costs. These findings highlight the significant burden imposed by DFI on the health system and, considering the minimum monthly salary of Int \$ 474.42 in Brazil,

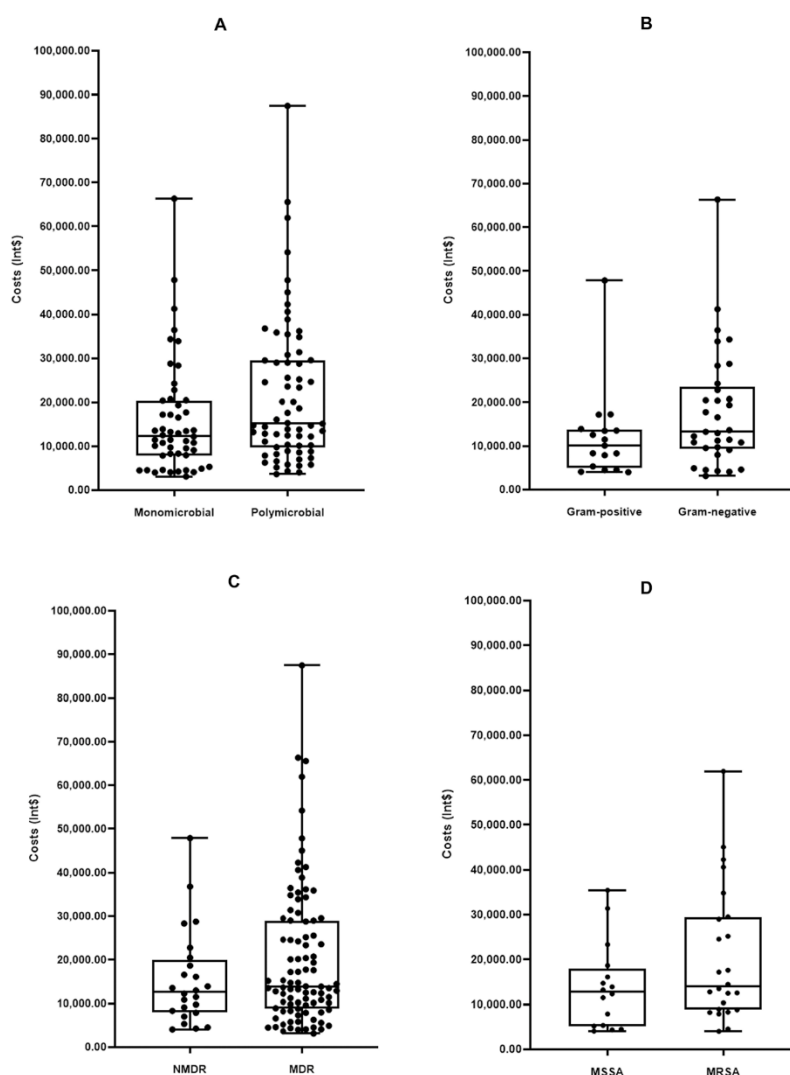
Table 2 Cost of treating diabetic foot infections in different characteristics of infection and cost categories in the International dollar (Int\$)

Characteristics of infection (N)	Median (IQR)	Mean (SD)	Mean cost difference	Mean cost ratio	Median cost by categories(IQR)			
					Daily room rates			
					P	Procedures		
Polymicrobial (67)	15,154.74 (29,563.63–9791.86)	21,755.92 (16,563.00)	5868.09	1.37	0.03	7167.99 (12,092.90–3729.25)	0.09	1634.55 (3033.90–1028.28)
Monomicrobial (50)	12,386.78 (20,420.51–7941.94)	15,887.83 (12,666.27)				5331.15 (9350.13–3574.65)		1063.96 (2353.04–484.71)
Gram-negative (33)	13,257.31 (23,510.36–9335.05)	17,879.85 (13,458.63)	5859.42	1.48	0.08	5810.00 (12,304.00–4,328.40)	0.10	1152.97 (2628.44–446.00)
Gram-positive (17)	10,115.68 (13,724.98–4938.92)	12,020.97 (10,246.43)				4758.80 (6853.45–2780.91)		792.24 (1266.91–573.84)
MDR (93)	13,901.88 (28,999.74–8861.73)	20,219.99 (16,082.83)	4737.53	1.31	0.26	7045.10 (12,005.70–3688.96)	0.16	1520.25 (2645.54–692.75)
NMDR (24)	12,600.66 (20,017.69–7999.23)	15,482.46 (10,891.99)				5247.78 (8873.30–3761.24)		1052.55 (2603.62–664.25)
MRSA (24)	13,960.78 (29,384.65–8835.27)	20,607.29 (15,108.58)	6738.28	1.48	0.19	15,796.87 (26,556.74–8117.81)	0.19	3029.02 (8782.40–1754.72)
MSSA (16)	12,784.10 (18,006.48–5216.29)	13,869.01 (9,521.64)				12,482.27 (18,678.00–6566.75)		2621.55 (5567.86–1421.23)

Characteristics of infection (N)	Median cost by categories(IQR)		Materials and medications		Antimicrobials		Total	
	P	Surgery	P	Materials and medications	P	Antimicrobials		
								P
Polymicrobial (67)	<0.01	3660.51 (6161.13–2171.27)	<0.01	1322.60 (3317.25–718.94)	0.26	1033.64 (3345.51–282.97)	0.01	1,457,646.94
Monomicrobial (50)		2768.44 (3954.53–1248.75)		1465.41 (2094.53–504.70)		406.29 (1167.13–186.65)		794,391.68
Gram-negative (33)	0.40	3038.86 (4670.25–2146.28)	0.01	1,459.01 (2,463.57–579.73)	0.70	602.62 (1470.67–177.27)	0.22	590,035.14
Gram-positive (17)		1291.07 (3049.99–1134.08)		1723.70 (2041.64–378.12)		289.94 (581.28–203.07)		204,356.53
MDR (93)	0.18	3333.87 (5404.02–1722.97)	0.53	1322.60 (3081.73–693.97)	0.90	850.12 (2941.41–303.16)	0.07	1,880,459.47
NMDR (24)		2746.45 (4722.08–1752.46)		1479.78 (2447.50–535.82)		345.15 (1131.17–176.58)		371,579.15
MRSA (24)	0.48	7041.37 (12,924.50–4332.77)	0.12	3752.54 (7361.84–1811.02)	0.10	2051.22 (5109.11–804.82)	0.13	1,083,118.98
MSSA (16)		4568.12 (9302.19–2462.57)		2476.95 (4029.04–872.00)		939.89 (4192.19–271.31)		485,970.21

N number of cases analyzed, IQR interquartile range, SD standard deviation, “P” p value by Mann–Whitney U, MDR multidrug resistance, NMDR non-multidrug resistance, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Fig. 2 Total costs with the treatment of diabetic foot infection in different categories of infection. Abbreviations: MDR — multidrug resistance; NMDR — non-multidrug resistance; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*



demonstrates how this complication can impact patients due to out-of-pocket payment. High expenditures with DFI treatment are a reality worldwide, as demonstrated in several studies [2, 29, 30]. However, the impact is much more significant in undeveloped and developing regions [10, 31]. For example, considering Brazil's minimum monthly salary, it would be necessary 2.5 years of working for paying one admission for treating a polymicrobial infection and 1.8 years for monomicrobial. Considering the average cost of infections caused by MDR microorganisms, they were equivalent to 6.6 additional months of working compared with those related to NMDR bacteria. Similarly, the average cost of treating infections caused by Gram-negative was equivalent to 8.2 months of working more than in cases with Gram-positive.

This study has some limitations. The analysis was restricted to aerobic bacteria, excluding anaerobic microorganisms that may cause DFI. In addition, the hospital is a reference

center for the treatment of DFI, which may have influenced the microbiological profile and amputation rate found in the study due to the admission of more severe cases. Nevertheless, similar researches in other tertiary hospitals were employed for comparison. Despite the limitations, the present study was able to provide a detailed analysis of actual costs of treating DFI, including expenditures by categories, even those cheaper, such as gauze, probes, and needles, in a scenario with a scarcity of literature on the actual cost of hospitalizations for DFI.

The findings suggest that a bacterial culture may be more financially advantageous than applying empirical therapy for DFI at the beginning of the infection, contributing to better management of this complication. In addition, the results reiterate the importance of the rational use of antimicrobials in DFI and the need for adequacy of the empirical therapy the reality of each site, aiming to reduce amputations and costs associated with this morbidity [32].

Author contribution J.S.J.L.B., B.R.B., and T.D.L.K.: drafting the article, acquisition and interpretation of data, and methodology; C.R.V. and R.P.S.: supervision, analysis and interpretation of data, project administration, reviewing and editing the article. All authors contributed to the study conception and design.

Funding This work was supported by the Espírito Santo Research and Innovation Support Foundation (FAPES, grant no. 211/2018), National Council of Scientific and Technological Development (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) – Finance Code 001.

Declarations The Research Ethics Committee at the Federal University of Espírito Santo, in Vitória, Brazil, approved the study protocol (approval number 1.607.410).

Competing interest The authors declare no competing interests.

References

- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th edition, IDF, Brussels, 2019. Available at: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-cb.pdf; Accessed 08 July 2021.
- Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;17:88–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.01.017>.
- Bandyk DF. The diabetic foot: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31:43–8. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001>.
- Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country. *J Pak Med Assoc*. 2017;57:665–9. <http://www.jpma.org.pk/PdfDownload/8182.pdf>
- Macdonald KE, Jordan CY, Crichton E, Barnes JE, Harkin GE, Hall LML, Jones JD. A retrospective analysis of the microbiology of diabetic foot infections at a Scottish tertiary hospital. *BMC Infect Dis*. 2020;20:1–7. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4923-1>.
- Rampal SRL, Devaraj NK, Yoganathan PR, Mahusin MA, Teh SW, Kumar SS. Distribution and prevalence of microorganisms causing diabetic foot infection in Hospital Serdang and Hospital Ampang for the year 2010 to 2014. *Biocatal Agric Biotechnol*. 2019;17:256–60. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.11.019>.
- 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*. 2019;40:54–8. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2019.05.001>.
- Matta-Gutiérrez G, García-Morales E, García-Álvarez Y, Álvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso RJ, Lázaro-Martínez JL. The influence of multidrug-resistant bacteria on clinical outcomes of diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Clin Med*. 2021;10:1948. <https://doi.org/10.3390/jcm10091948>.
- Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RL, Hines KF, Black JH III, Abularrage CJ. Burden of infected diabetic foot ulcers on hospital admissions and costs. *Ann Vasc Surg*. 2016;33:149–58. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.11.025>.
- Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu Z-R. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:107–11. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2245>.
- Toscano C, Sugita T, Rosa M, Pedrosa H, Rosa R, Bahia L. Annual direct medical costs of diabetic foot disease in Brazil: a cost of illness study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:89. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010089>.
- Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124739>.
- Magiorakos A, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Bacteria : an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Microbiology*. 2011;18:268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
- World Bank. International Comparison Program Database. GDP, PPP (Current International \$). Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>. Accessed 08 July 2021.
- Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, et al., editors. Manual of clinical microbiology. 12th ed. Washington, DC: ASM Press; 2019.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S26. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 26th informational supplement, CLSI, Wayne, PA, 2016.
- Parisi MCR, Neto AM, Menezes FH, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;50:18–25. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0126-8>.
- Perim MC, Borges JC, Celeste SRC, et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:546–54. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0146-2015>.
- Jneid J, Cassir N, Schuldiner S, Jourdan N, Sotto A, Lavigne JP, la Scola B. Exploring the microbiota of diabetic foot infections with culturomics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:282. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00282>.
- Machado C, Teixeira S, Fonseca L, Abreu M, Carvalho A, Pereira MT, Amaral C, Freitas C, Ferreira L, Neto HR, Loureiro L, Martins J, Costa L, Gomes A, Pereira J, Guimarães R, Pinto S, Carvalho R. Evolutionary trends in bacteria isolated from moderate and severe diabetic foot infections in a Portuguese tertiary center. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:205–9. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.02.010>.
- Sekhar S, Vyas N, Unnikrishnan M, Rodrigues G, Mukhopadhyay C. Antimicrobial susceptibility pattern in diabetic foot ulcer: a pilot study. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4:742–5. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.141541>.
- Henig O, Pogue JM, Martin E, Hayat U, Ja'ara M, Kilgore PE, Cha R, Dhar S, Kaye KS. The impact of multidrug-resistant organisms on outcomes in patients with diabetic foot infections. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:1–6. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa161>.
- Sen P, Demirdal T, Emir B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3165. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3165>.
- Thaden JT, Li Y, Ruffin F, Maskarinec SA, Hill-Rorie JM, Wanda LC, Reed SD, Fowler VG Jr. Increased costs associated with bloodstream infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria are due primarily to patients with hospital-acquired infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01709–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01709-16>.
- López-Montesinos I, Domínguez-Guasch A, Gómez-Zorrilla S, Duran-Jordà X, Siverio-Parès A, Arenas-Miras MM, Montero MM, Sorli Redó L, Grau S, Horcajada JP. Clinical and economic burden of community-onset multidrug-resistant infections requiring hospitalization. *J Infect*. 2020;80:271–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.12.021>.
- Viswanathan V, Pendsey S, Radhakrishnan C, Rege TD, Ahdal J, Jain R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot

- infection in india: a growing menace. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019;18:236–46. <https://doi.org/10.1177/1534734619853668>.
27. Antonanzas F, Lozano C, Torres C. Economic features of antibiotic resistance: the case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:285–325. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0242-y>.
 28. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, Batirel A, Ak O, Sonmezer C, Eraksoy H, Cagatay A, Surme S, Nemli SA, Demirdal T, Coskun O, Ozturk D, Ceran N, Pehlivanoglu F, Sengoz G, et al. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis*. 2018;70:10–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.02.013>.
 29. Cawich SO, Islam S, Hariharan S, Harnarayan P, Budhooram S, Ramsewak S, Naraynsingh V. The economic impact of hospitalization for diabetic foot infections in a Caribbean nation. *Perm J*. 2014;18:e101–4. <https://doi.org/10.7812/TPP/13-096>.
 30. Ignatyeva VI, Severens JL, Ramos IC, Galstyan GR, Avxentyeva MV. Costs of hospital stay in specialized diabetic foot department in Russia. *Value Heal Reg Issues*. 2015;7:80–6. <https://doi.org/10.1016/J.VHRI.2015.09.003>.
 31. Kumpatla S, Kothandan H, Tharkar S, Viswanathan V. The costs of treating long term diabetic complications in a developing country: a study from India. *J Assoc Physicians India*. 2013;61:102–9. http://japi.org/february_2013/03_oa_the_costs_of_treating.pdf
 32. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diab Metab Res Rev*. 2020;36:e3280. https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2020/11/Lipsky_et_al-2020-IWGDF-infection-guideline.pdf.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Capítulo 3

Zé, e esse pé?

Uma história sobre pé diabético

Livro publicado na Editora Link. ISBN: 978-65-00-01406-8

Versão Web disponível em: https://issuu.com/thiagoegg/docs/ze_hq_web

Contextualização

Diante dos resultados que foram sendo observados ao longo da coleta de dados deste trabalho, incluindo as altas taxas de amputação, elevado tempo de internação e, conseqüentemente, maiores custos com o tratamento do pé diabético, encontramos a oportunidade de poder contribuir na disseminação de informações acerca da diabetes e da importância do autocuidado. Entendemos que a prevenção é a chave para evitar que mais pessoas tenham desfechos desfavoráveis, como amputação e mortes, além de ser a base para diminuir os custos dessa complicação sobre os sistemas de saúde e suas famílias. Nosso objetivo foi criar material de educação em saúde sobre diabetes e suas complicações, especialmente, o pé diabético.

Inicialmente, foi realizada uma pesquisa sobre o assunto que incluiu o estudo de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, Atlas da Diabetes (IDF), Manual do pé diabético disponibilizado pelo SUS, além de aspectos técnicos sobre a criação de histórias em quadrinhos. Além disso, por trabalhar anteriormente com este tema e pelo contato com pacientes com IPD e profissionais de saúde que atuam nessa área, foi possível identificar as realidades e dificuldades que muitos pacientes enfrentam diante do diagnóstico e dos desafios do autocuidado. Foram então definidos os objetivos e enredo. A história foi adaptada para formato de roteiro com descrição detalhada das cenas, incluindo, layout, disposição dos personagens, falas e descrição do ambiente de cada quadro, para que o ilustrador compreendesse fielmente a intenção dos autores (Apêndice A).

Após finalização, o roteiro foi entregue e discutido com o ilustrador, junto com um estudo dos personagens – descrição das características físicas, psicológicas e pessoais para criação dos desenhos. Após aprovação dos mesmos, deu-se seqüência à criação da história, conforme detalhado no roteiro, em uma espécie de rascunho (versão *thumbnails*), para verificar se a intenção inicial havia sido compreendida e para avaliar a disposição dos personagens nos quadros, definição do estilo de desenho, cores e fontes. Após a revisão, o rascunho foi sendo aperfeiçoado até surgir as ilustrações com traço definido (Figura 7). Antes da impressão final, a história foi avaliada por profissionais de saúde que trabalham com pacientes com úlceras do pé diabético, pacientes, pessoas diabéticas e não-diabéticas de várias idades e diferentes níveis de escolaridade, utilizando a escala de *Likert* (Apêndice B) (Figura 8).

“Zé, e esse pé? – Uma história sobre pé diabético” foi o título escolhido para a história em quadrinhos. Nesta narrativa é possível conhecer história de um senhor, morador da zona rural, que descobre que é diabético e, posteriormente, desenvolve a infecção do pé diabético. No

decorrer da história são abordadas questões sobre hábitos de vida, aceitação da condição da doença e necessidade de mudança de postura para um melhor prognóstico. A história também retrata a dificuldade da família em ver um ente querido sofrer tanto tempo com uma complicação, que poderia ser evitada com o controle da glicemia e acompanhamento realizado por uma equipe multiprofissional, disponível pelo Sistema Único de Saúde.



Figura 7. Exemplo de fases da construção dos quadrinhos. Versão inicial, versão com traço definido e versão com colorização. Ilustração: Thiago Egg.

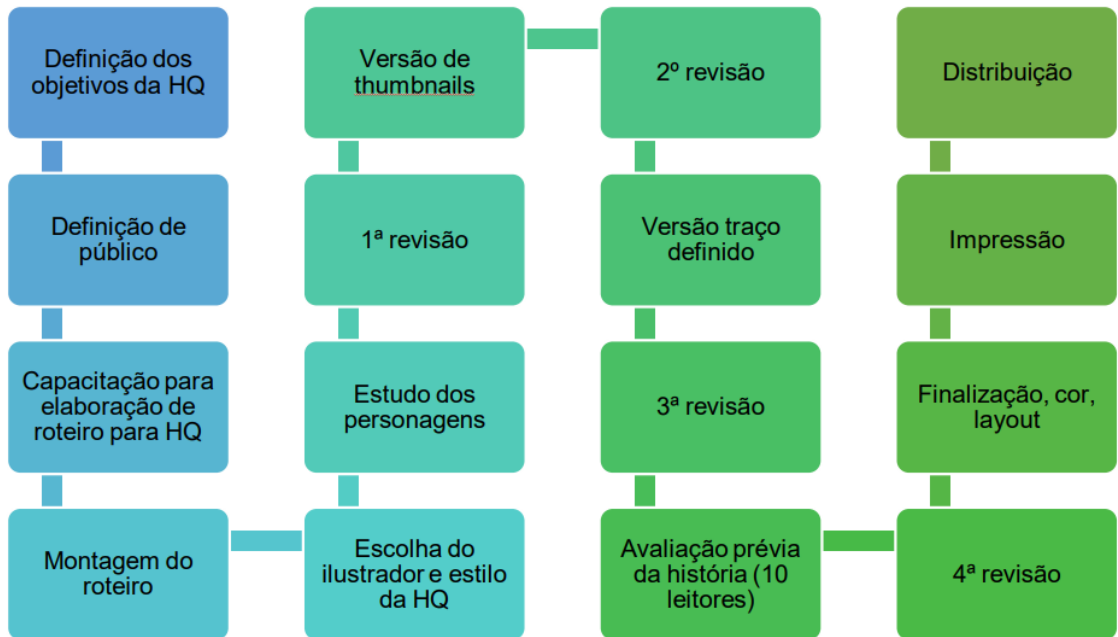


Figura 8. Fluxograma de planejamento da produção da história em quadrinhos.

ZÉ, E ESSE PÉ?

LUMA HISTÓRIA
SOBRE PÉ
DIABÉTICO



HISTÓRIA DE
JULIANNE JARDIM
RICARDO P. SCHUENCK
ILUSTRADO POR
THIAGO EGG

JULIANNE JARDIM

RICARDO P. SCHUENCK

ZÉ, E ESSE PÉ?

LUMA HISTÓRIA SOBRE
PÉ DIABÉTICO

Autores:
Julianne Jardim e Ricardo P. Schuenck

Ilustração:
Thiago Egg

Projeto Gráfico:
Thiago Egg

Revisão:
Gabriel Pereira Diniz

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

J37z Jardim, Julianne.
 Zé, e esse pé?: uma história sobre pé diabético / Julianne
 Jardim, Ricardo P. Schuenck ; ilustração Thiago Egg -

 Vitória, ES : Link Editoração, 2020. -

 il. col. ; 20 cm.

 ISBN 978-65-00-01406-8

 1. História em quadrinhos. 2. Diabetes – Complicações e
 sequelas. I. Schuenck, Ricardo P.

CDD – 741.5

Bibliotecária Amanda Luiza de Souza Mattioli Aquino – CRB5 1956

APRESENTAÇÃO

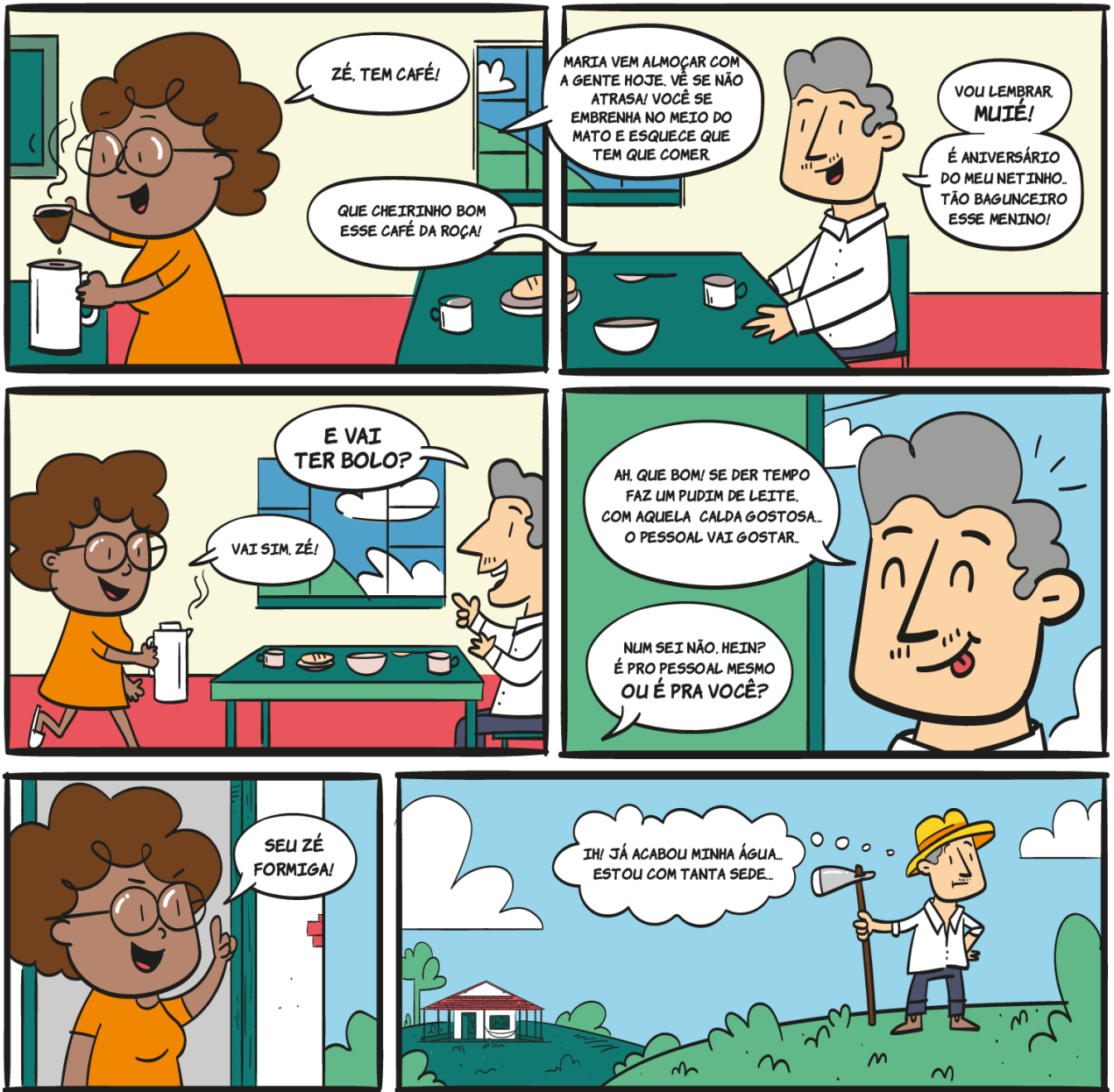
Diabetes mellitus é uma doença silenciosa que acomete uma considerável parte da população de nosso País. A informação clara sobre os riscos que pacientes diabéticos correm ao não controlarem a doença é fundamental para tentar reduzi-los.

Em nossa história, tentamos retratar os vários “Zés” de nosso país, aquelas pessoas que tem poucas informações acerca das complicações da diabetes e, por diferentes motivos, veem sua vida alterada pela doença. Nosso foco foi em umas das mais relevantes complicações dos pacientes diabéticos: a amputação do pé, que além do dano físico, gera também um enorme dano psicológico. Objetivamos transmitir de forma clara e demonstrar, para cada uma dessas pessoas, a importância de seguir as recomendações médicas para evitar que esta ou outras complicações aconteçam. Além disso, destacamos a importância do apoio familiar neste processo.

Sempre é importante salientar que o diabético que segue todas estas recomendações pode ter uma vida normal!

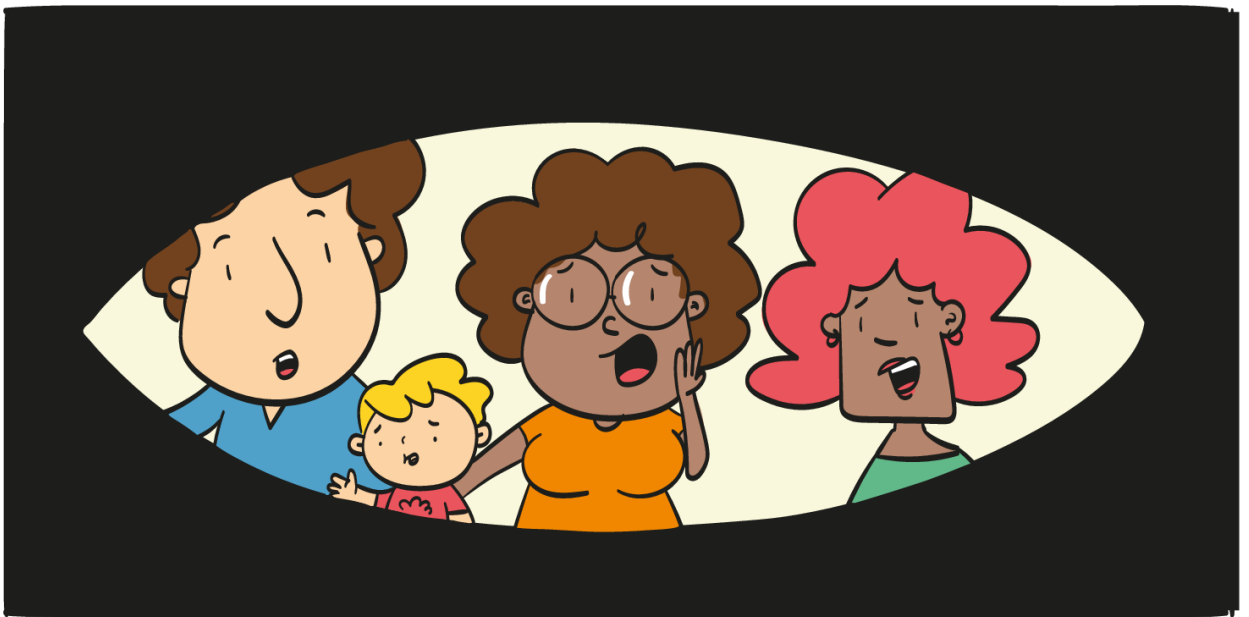
Por fim, queremos agradecer à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), ao Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT-MS) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro para produção deste livro.

Os autores

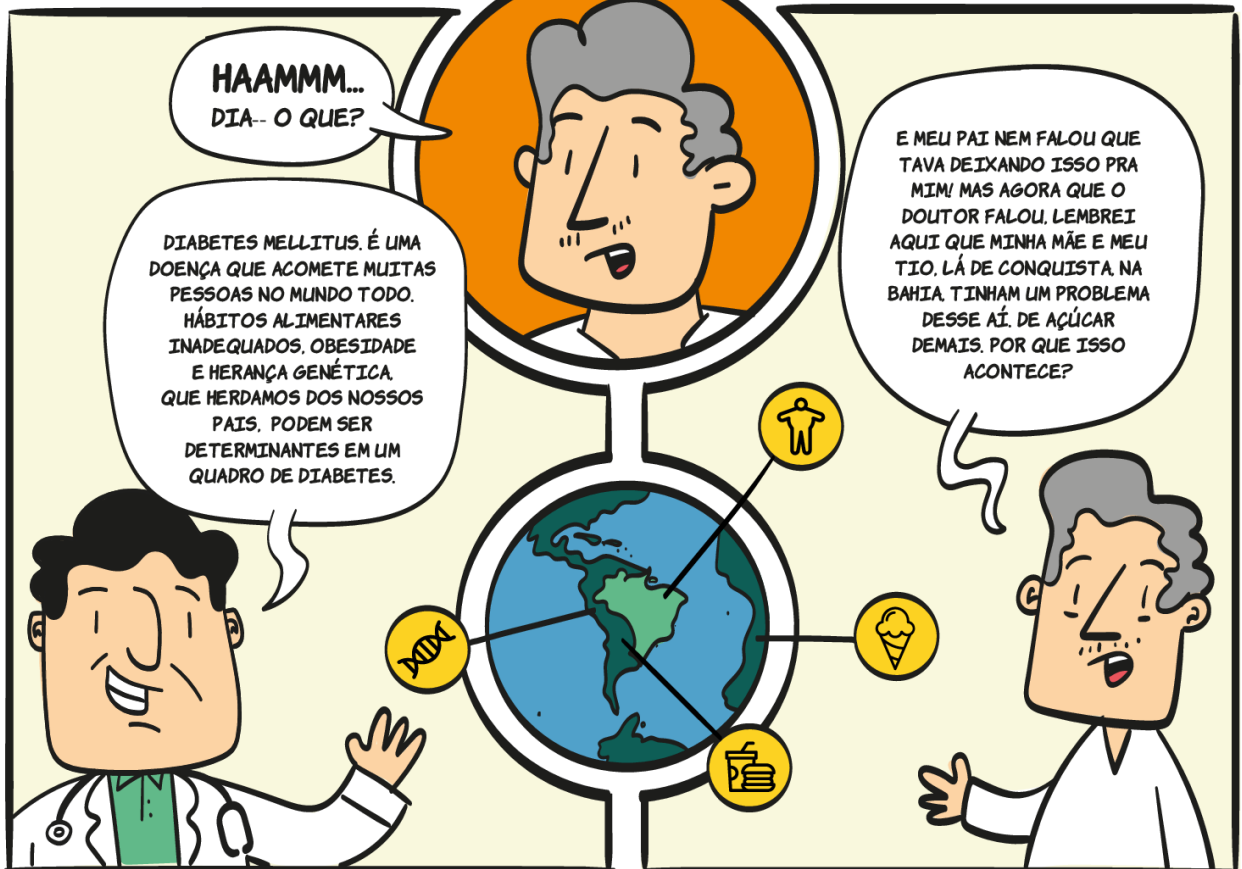


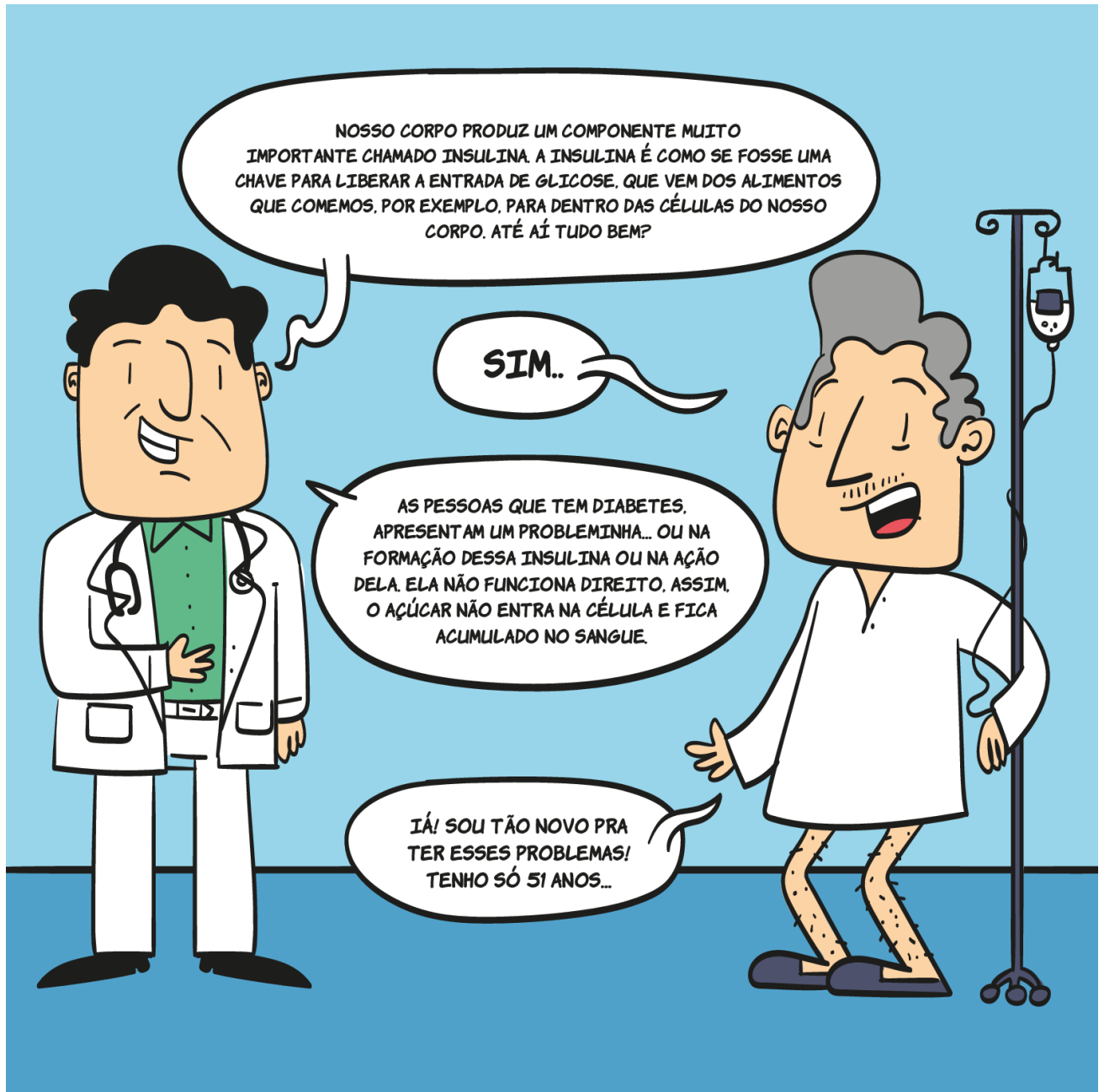














**Nutricionista**

OI, SEU JOSÉ! AGORA VOCÊ VAI TER QUE ADOPTAR UMA DIETA MUITO ESPECIAL! TER UMA ALIMENTAÇÃO ADEQUADA TE AJUDA A VIVER MELHOR E TAMBÉM EVITA COMPLICAÇÕES. VAMOS CUIDAR? VOU TE APRESENTAR ALGUMAS REGRINHAS COM A ALIMENTAÇÃO:

**Farmacêutico**

E ALIADO A UMA BOA ALIMENTAÇÃO, O SENHOR DEVERÁ UTILIZAR TODOS ESTES MEDICAMENTOS QUE O DR. RAIMUNDO PASSOU NA HORA E NA DOSE CERTA. NUNCA COMPRE OUTROS REMÉDIOS OU TROQUE ELES SEM RECEITA OU SEM SEU MÉDICO SABER.

1

Evite alimentos com muito açúcar e também com muito sal.

2

Busque ingerir alimentos saudáveis, como frutas, verduras e legumes.

3

Evite frituras!

4

Se alimente na hora certa!

5

Beba bastante água ao longo do dia.

6

Coma sempre com moderação, massas, pães, bolos e biscoitos.

A glicose não vem só do açúcar da cana... existem diversos alimentos que no nosso corpo viram glicose também.

**ENFERMEIRA**

O EXERCÍCIO FÍSICO TRAZ MUITOS BENEFÍCIOS. ELE MANTÉM AS PESSOAS SAUDÁVEIS E EM FORMA E AJUDA A EQUILIBRAR O AÇÚCAR NO SANGUE. ABANDONAR O CONSUMO DE ALCOOL E O USO DO CIGARRO TAMBÉM SÃO MUITO ÚTEIS.







MAS, GENTE! COMO EVITAR ESTAS COISAS?

FAZENDO TUDO DIREITINHO! DA FORMA QUE A EQUIPE MULTI-PROFISSIONAL TE ORIENTOU. TENDO OS NÍVEIS DE GLICOSE CONTROLADOS ESTAS COMPLICAÇÕES SÃO MAIS DIFÍCEIS DE APARECEREM. MAS ALGUMAS OBSERVAÇÕES ESPECÍFICAS PODEM SER DADAS NESSE CASO:



COMO PREVENIR AS COMPLICAÇÕES DA DIABETES?

ESCOVE SEMPRE OS DENTES APÓS AS REFEIÇÕES. FAÇA USO DO FIO DENTAL E PROCURE UM DENTISTA COM REGULARIDADE

PROCLURE COM FREQUÊNCIA UM OFTALMOLOGISTA! (MÉDICO DOS OLHOS)

EVITE ALIMENTOS GORDUROSOS E MUITO SAL. AS COMPLICAÇÕES DO DIABETES ESTÃO BEM RELACIONADAS COM UM DESCONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL.

BEBA BASTANTE ÁGUA! NÃO SEQUE XIXI POR MUITO TEMPO.

NÃO FUME!

NÃO ANDE DESCALÇO! PREFIRA CALÇADOS CONFORTÁVEIS E FECHADOS. NÃO "FUTUQUE" AS LINHAS COM ALICATES E PALITOS.

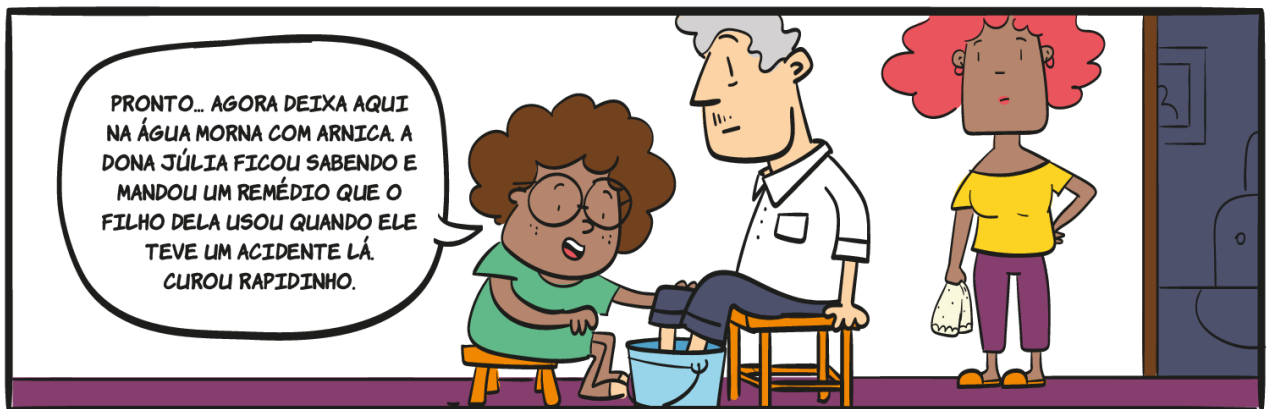
VERIFIQUE A TEMPERATURA DOS PÉS E USE UM ESPELHINHO PARA VER SE EXISTEM CALOS OU FERIDAS. CORTE AS LINHAS REGULARMENTE COMO INDICADO ABAIXO:

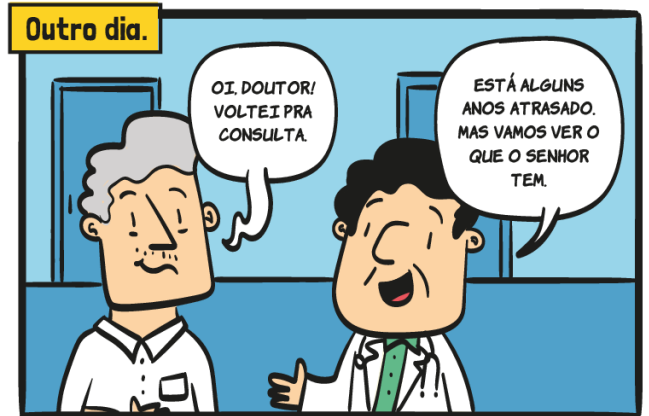














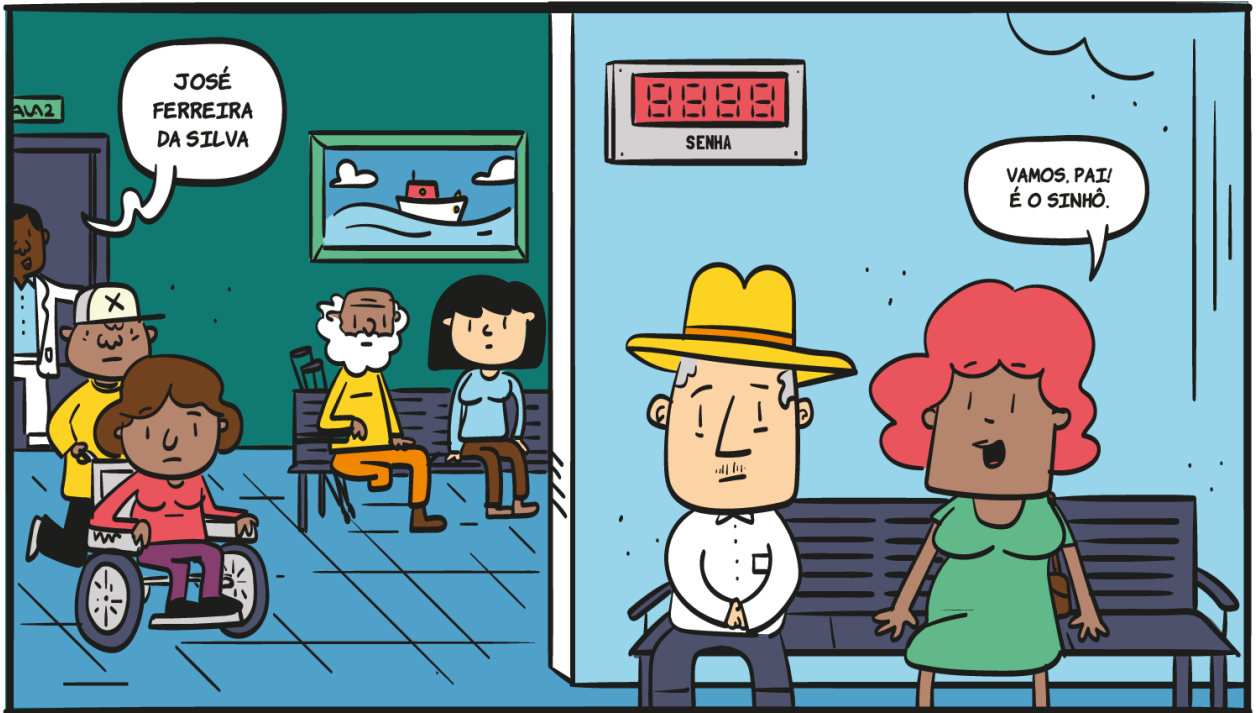
O PÉ DIABÉTICO É UMA DAS
COMPLICAÇÕES MAIS GRAVES QUE
ACOMETEM PACIENTES DIABÉTICOS! ELA
ATINGE OS VASOS SANGUÍNEOS E OS
NERVOS QUE ESTÃO PRESENTES NAS
PERNAS E ISSO PODE DAR DORMÊNCIA E
PERDA DA SENSIBILIDADE DOS PÉS.

E FOI ISSO MESMO QUE
ACONTECEU COMIGO







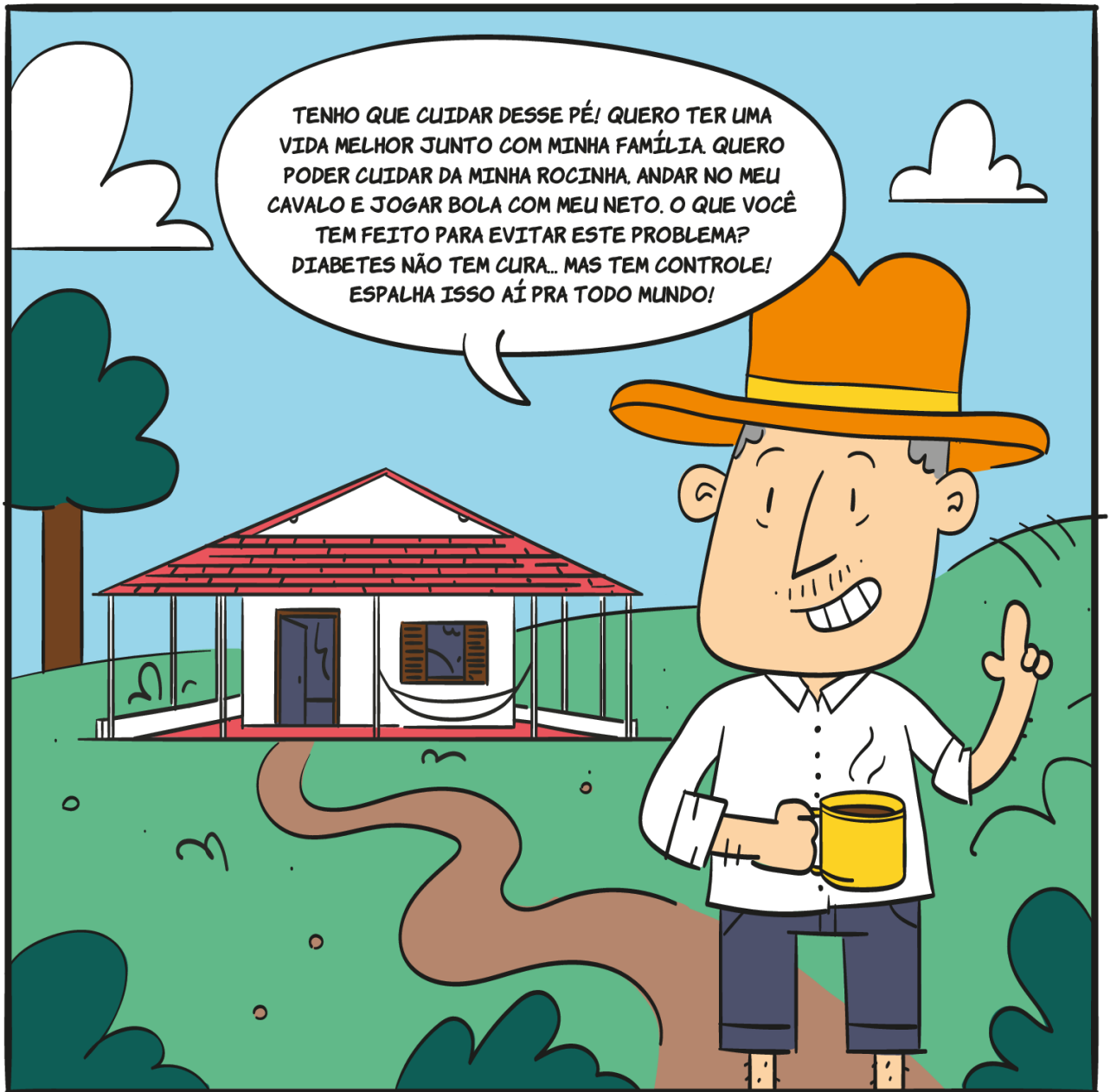














Você sabia?

No Brasil, existem 16.780.800 de pessoas entre 20 e 79 anos com diabetes*



Quando se controla a glicose se tem o controle das complicações.



O tabagismo é o principal fator de risco para as complicações do pé diabético. Então, o primeiro passo é abandonar este hábito.



Estima-se que no mundo todo existam 463 milhões de pessoas com diabetes*



Esse número deverá atingir 700 milhões de pessoas em 2045.



No mundo, a cada 30 segundos um membro ou parte de um membro inferior é perdido por amputação decorrente da diabetes.

Aproximadamente 20% das internações de indivíduos com diabetes são decorrentes de lesões nos membros inferiores.

85% das amputações de membros inferiores em pessoas com diabetes são precedidas de ulcerações.

Medidas de prevenção são comprovadamente efetivas para evitar pé diabético e outras complicações da diabetes.

Do total de amputações não-traumáticas cerca de 40 a 70% são causadas por infecção do pé diabético.

Pessoas com diabetes tem um risco de 25% de terem úlceras nos pés ao longo da vida.



* no ano de 2019 (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>)

Referências bibliográficas

ALAVI, A. et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 70, n. 1, p. 1.e1-1.e18, 2014.

BEZERRA, G. C. et al. Avaliação do risco para desenvolver pé diabético na atenção básica. *Brazilian Journal of enterostomal therapy*, v. 13, n. 3, 2015. Disponível em: <<https://revistaestima.com.br/index.php/estima/article/view/108>>. Acesso em: 09 abr, 2020.

BRASIL. IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/artigos/911-Indicadores-de-saude/41421-pesquisa-nacional-de-saude-pns>>. Acesso em: 09 abr, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/manual_do_pe_diabetico.pdf>. Acesso em 09 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. Brasília, 2008.

Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_saude_homem.pdf>. Acesso em 09 abr. 2020.

BRIGANTI, Cauê Pontes et al. Association between diabetes mellitus and depressive symptoms in the Brazilian population. *Revista de Saúde Pública*, v. 53, p. 05, 2019.

BUS, S. A.; VAN NETTEN, J. J. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 32, n. 30, p. 195–200, 2016.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. 1, p. 16–29, 2017.

HASAN, R. et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, v. 63, n. 2, p. 22S–28Se2, 2016.

HATIPOGLU, M. et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective

multi-center study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 30, n. 5, p. 910–916, 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em 09, abr., 2020.

ISER, B. P. M. et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, n. 2, p. 305–314, 2015.

MACEDO, Joyce Lopes et al. Epidemiological profile of diabetes mellitus in northeastern Brazil. *Research, Society and Development*, v. 8, n. 3, p. 2883826, 2019.

OLIVEIRA, A. F. DE et al. Estimativa do custo de tratar o pé diabético, como prevenir e economizar recursos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 6, p. 1663–1671, 2014.

PARISI, M. C. R. et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 50, n. 1, p. 18–25, 2016.

QUILICI, M. T. V. et al. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *Journal of Diabetes Research*, v. 2016, p. 1–8, 2016.

SANTOS, I. C. R. V. et al. Prevalência e fatores associados a amputações por pé diabético. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, n. 10, p. 3007–3014, 2013.

SANTOS, I. V. et al. Prevalência de amputações e revascularizações por pé diabético e suas características. *Revista de enfermagem UFPE*, v. 10, n. 7, p. 2354–2361, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019–2020. Cianad, 2015. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em 09 abr. 2020.

TOSCANO, Cristiana M. et al. Annual direct medical costs of diabetic foot disease in Brazil: a cost of illness study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 15, n. 1, p. 89, 2018.

VAN OLMEN, J. et al. Content, participants and outcomes of three diabetes care programmes in three low and middle income countries. *Primary Care Diabetes*, v. 9, n. 3, p. 196–202, 2015.



Pai de família, trabalhador, vovô... esse é o Zé. Sua alegria diária se resume em cuidar da sua roça, bater papo com seus compadres e partilhar momentos em família. Por não pegar nenhuma gripe que fosse, achava que sua saúde era de ferro e não precisava ficar procurando médicos de tempos em tempos, como bem fazia sua esposa, Dona Cici. Ele é um homem! Vê se precisava disso? Mal sabia ele que chegava silenciosamente o diabetes mellitus em sua vida. Agora ele tem que se cuidar, senão as coisas vão se complicar...



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria de Ciência, Tecnologia,
Inovação e Gestão Profissional



CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. 42(Suppl 1):S1-193, 2019.
- ADEYEMO, A. T. et al. Multicenter study of the burden of multidrug-resistant bacteria in the etiology of infected diabetic foot ulcers. **bioRxiv**, p. 625012, 1 maio 2019.
- AKHI, M. T. et al. Frequency of MRSA in diabetic foot infections. **Int J Diabetes Dev Ctries**, v. 37(1), p. 58–62, 2017.
- ARMSTRONG, D. G.; BOULTON, A. J. M.; BUS, S. A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 24, p. 2367–2375, 15 jun. 2017.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. **Type 1 diabetes**The LancetLancet Publishing Group, , 4 jan. 2014.
- BANDYK, D. F. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. **Seminars in Vascular Surgery**, v. 31, n. 2–4, p. 43–48, 1 jun. 2018.
- BATISTA, J. S. J. L. et al. Impact of microbiological characteristics on the costs of treating diabetic foot infection. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, p. 1–9, 10 maio 2022.
- BELEFQUIH, Bouchra et al. Diabetic Foot Infection in Morocco: Microbiological Profile. **Wounds: a compendium of clinical research and practice**, v. 28, n. 3, p. 89, 2016.
- BERGMAN, R. N.; FINEGOOD, D. T.; KAHN, S. E. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 32, n. s3, p. 35–45, jun. 2002.
- BEZERRA, G. C. et al. Avaliação do risco para desenvolver pé diabético na atenção básica. **Brazilian Journal of enterostomal therapy**, v. 13, n. 3, 2015. Disponível em: . Acesso em: 20 fev., 2017.
- BOULTON, Andrew James Michael et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot. **American Diabetes Association**, Arlington (VA), 2020.
- BOULTON, A. J. M. et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. 2008.
- BRASIL. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. **Consenso Internacional sobre Pé Diabético**/ publicado sob a direção de Hermelinda Cordeiro Pedrosa; tradução de Ana Claudia de Andrade, Hermelinda Cordeiro Pedrosa Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2022: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal 2022– Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/vigitel/> . Acesso em 10 de abr de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 48 de 2022; Mortalidade por diabetes mellitus no Brasil, 2010 a 2021; Mortalidade por diabetes mellitus no Brasil, 2010 a 2021; Tráfego de pessoas no Brasil: análise dos casos registrados no Sinan, de 2011 a 2019. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 53, nº 45, Dezembro de 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de->

conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no45/view>.

Acesso em 14 de abr de 2023.

BRAVO-MOLINA, A. et al. Influence of wound scores and microbiology on the outcome of the diabetic foot syndrome. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 2, p. 329–334, 1 mar. 2016.

BRIGANTI, C. P. et al. Association between diabetes mellitus and depressive symptoms in the Brazilian population. **Revista de saude publica**, v. 53, n. 1, 2018.

BUCH, P. J.; CHAI, Y.; GOLUCH, E. D. Treating Polymicrobial Infections in Chronic Diabetic Wounds. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. e00091-18, 20 mar. 2019.

CARLESSO, G. P.; GONÇALVES, M. H. B.; JÚNIOR, D. M. Avaliação do conhecimento de pacientes diabéticos sobre medidas preventivas do pé diabético em Maringá (PR). **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 2, p. 113–118, 2017.

CARVALHO, Cibele Valvassori et al. Adherence of people with type ii diabetes mellitus to drug treatment. **Journal of Nursing UFPE on line-ISSN: 1981-8963**, v. 11, n. 9, p. 3402-3409, 2017

CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. J. **Type 2 diabetes**The LancetLancet Publishing Group, , 3 jun. 2017.

CHEN, P. C.; CHIEN, Y. W.; YANG, S. C. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Nutrition**, v. 63–64, p. 51–56, 1 jul. 2019.

CHUAN, F. et al. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. 124739, 13 abr. 2015.

CHUN, D. et al. Epidemiology and Burden of Diabetic Foot Ulcer and Peripheral Arterial Disease in Korea. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 5, p. 748, 25 maio 2019.

CISNEROS, L. DE L.; COSTA, R.; NAVARRO, T. Epidemiology and outcomes of 655 diabetic foot patients in a Brazilian university hospital. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 7, n. Suppl 1, p. A20, 11 nov. 2015.

COBAS R et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.

COSTA, W. J. T. et al. Analysis of Diabetes Mellitus-Related Amputations in the State of Espírito Santo, Brazil. **Medicina**, v. 56, n. 6, p. 287, 11 jun. 2020.

COSTERTON, J. W. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. **Science**, v. 284, n. 5418, p. 1318–1322, 21 maio 1999.

CREWS, R. T. et al. Role and Determinants of Adherence to Off-loading in Diabetic Foot Ulcer Healing : A Prospective Investigation. v. 39, n. August, p. 1371–1377, 2016.

CUBAS, Marcia Regina, et al. Pé diabético: orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. **Fisioterapia em movimento**, 2017, 26.3.

DALTON, T. et al. An in vivo polymicrobial biofilm wound infection model to study interspecies interactions. **PloS one**, v. 6, n. 11, p. e27317, 2011.

DAVIS, S. C.; MARTINEZ, L.; KIRSNER, R. The diabetic foot: The importance of biofilms and wound bed preparation. **Current Diabetes Reports**, v. 6, n. 6, p. 439–445, 2006.

DE LIMA, L. J. L. et al. Evaluation of self-care with feet among patients with diabetes mellitus. **Jornal vascular brasileiro**, v. 21, 2022.

DE OLIVEIRA LEITE, T. F.; RIBEIRO DA SILVA, E.; JOVILIANO, E. E. Effect of negative pressure wound

therapy for legs in complex wound diabetic patients: Therapeutic challenge and review. **SAGE Open Medical Case Reports**, v. 9, 2021.

DELCOURT, C. et al. IDF21-0337 Diabetic foot infection and its recurrence: a retrospective study from an academic center in Belgium. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 186, p. 109435, 1 abr. 2022.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. **Type 1 diabetes**The LancetLancet Publishing Group, , 16 jun. 2018.

DOS SANTOS, A. L. S. et al. **What are the advantages of living in a community? A microbial biofilm perspective!**Memorias do Instituto Oswaldo CruzFundacao Oswaldo Cruz, , 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066753/>>. Acesso em: 22 jul. 2020

EDMONDS, M.; MANU, C.; VAS, P. The current burden of diabetic foot disease. **Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma**, v. 17, p. 88–93, 1 jun. 2021.

ERDOĞAN, A. et al. Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Foot Ulcers Based on Wagner Classification. **Journal of Foot and Ankle Surgery**, v. 57, n. 6, p. 1115–1119, 1 nov. 2018.

FASIL, A.; BIADGO, B.; ABEBE, M. Glycemic control and diabetes complications among diabetes mellitus patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 12, p. 75–83, 2019.

FELDMAN, E. L. et al. **New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain**NeuronCell Press, , 22 mar. 2017.

FERNANDES, M. R. et al. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying the mcr-1 Gene in a Colistin-Resistant Escherichia coli Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 10, p. 6415–7, 1 out. 2016.

FLEMMING, Hans-Curt; WINGENDER, Jost. The biofilm matrix. **Nature reviews microbiology**, v. 8, n. 9, p. 623–633, 2010.

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 137–188, 1 jan. 2013.

FRANCISCO, R. B. et al. Microbial content recovered from diabetic foot infections: a cross-sectional study in Brazil / Conteúdo microbiano recuperado em infecções de pé diabético: um estudo transversal no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 76209–76222, 7 out. 2020.

FRYKBERG, R. G. et al. Role of Neuropathy and High Foot Pressures in Diabetic Foot Ulceration. **Diabetes Care**, v. 21, n. 10, p. 1714–1719, 1 out. 1998.

GOLDMAN, Matthew P. et al. Effect of intensive glycemic control on risk of lower extremity amputation. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 227, n. 6, p. 596–604, 2018.

HUANG, D. et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. 2017.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Panorama: cidades/ Vitória**. Brasília - DF: IBGE, 2021. Disponível em < <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/es/vitoria/panorama> >. Acesso em 14 abr de 2023.

IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. **The Global Burden of Disease**. 2020. Disponível em: < <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations> IHME 2020>. Acesso em 18 ago. 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9th edn ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2020. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf. Acesso em 17 fev 2023.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10th ed. Brussels, 2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Acesso em 17 de fev 2023.

JESUS-SILVA, G. DE S. et al. ARTIGO ORIGINAL Análise dos fatores de risco relacionados às amputações maiores e menores de membros inferiores em hospital terciário Analysis of risk factors related to minor and major lower limb amputations at a tertiary hospital. v. 16, n. 1, p. 16–22, 2017.

JIANG, F.-H. et al. The Incidence of Depression in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 21, n. 2, p. 161–173, 11 jun. 2022.

JITRAKNATEE, J.; RUENGORN, C.; NOCHAIWONG, S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. **Scientific Reports** **2020 10:1**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 10 abr. 2020.

JNEID, J. et al. Exploring the Microbiota of Diabetic Foot Infections With Culturomics. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, n. AUG, p. 282, 14 ago. 2018.

KANDEMIR, Ö. et al. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. **Journal of Infection**, v. 54, n. 5, p. 439–445, 1 maio 2007.

KURUP, R.; ANSARI, A. A. A study to identify bacteriological profile and other risk factors among diabetic and non-diabetic foot ulcer patients in a Guyanese hospital setting. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 13, n. 3, p. 1871–1876, 1 maio 2019.

KWON, K. T.; ARMSTRONG, D. G. **Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections** **Infection and Chemotherapy** Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, , 1 mar. 2018. Disponível em: <www.icjournal.org>. Acesso em: 7 jul. 2020

LETO, D.; SALTIEL, A. R. **Regulation of glucose transport by insulin: Traffic control of GLUT4** **Nature Reviews Molecular Cell Biology** Nature Publishing Group, , 23 jun. 2012.

LOUREIRO, Maria Francilita Frota et al. Ser diabético e vivenciar a amputação: a compreensão psicofenomenológica. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 6, n. 3, p. 475-489, 2002

MACDONALD, K. E. et al. A retrospective analysis of the microbiology of diabetic foot infections at a Scottish tertiary hospital. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1–7, 12 mar. 2020.

MAGKOS, F.; HJORTH, M. F.; ASTRUP, A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology** **2020 16:10**, v. 16, n. 10, p. 545–555, 20 jul. 2020.

MALIK, A.; MOHAMMAD, Z.; AHMAD, J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 7, n. 2, p. 101–7, 2013.

MAMDOH, H. et al. Clinical and Bacteriological Analyses of Biofilm-Forming Staphylococci Isolated from Diabetic Foot Ulcers. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 16, p. 1737–1750, mar. 2023.

MARÍN-PEÑALVER, J. J. et al. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 7, n. 17, p. 354, 2016.

MARINHO, F. et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10149, p. 760–775, 1 set. 2018.

MAURICIO, D.; ALONSO, N.; GRATACÒS, M. **Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts** **Trends in Endocrinology and Metabolism** Elsevier Inc., , 1 abr. 2020.

MCDERMOTT, K. et al. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. **Diabetes Care**, v. 46, n. 1, p. 209–221, 2 jan. 2023.

MIYAN, Z. et al. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing

- country. **J Pak Med Assoc**, v. 57, p. 665–669, 2017.
- MOGRE, V. et al. Barriers to diabetic self-care: A qualitative study of patients' and healthcare providers' perspectives. **Journal of Clinical Nursing**, v. 28, n. 11–12, p. 2296–2308, 6 jun. 2019.
- MONTEIRO-SOARES, M. et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 36, n. S1, 16 mar. 2020.
- NAJARI, H. R. et al. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections in two tertiary hospitals of Iran. **Foot**, v. 40, p. 54–58, 1 set. 2019.
- NAQVI, I. H. et al. The Neuro-Vascular Consequence of Diabetes: Foot Amputation and Evaluation of its Risk Factors and Health-Related Economic Impact. **Current Vascular Pharmacology**, v. 19, n. 1, p. 102–109, 20 mar. 2020.
- NAVARRO-PETERNELLA, F. M. et al. Differences between genders in relation to factors associated with risk of diabetic foot in elderly persons: A cross-sectional trial. **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**, v. 6, p. 30–36, 1 dez. 2016.
- NEGRE-SALVAYRE, A. et al. **Hyperglycemia and glycation in diabetic complications** **Antioxidants and Redox Signaling** **Antioxid Redox Signal**, , 1 dez. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19489690/>>. Acesso em: 1 jul. 2020
- NETO, R. M. et al. A case report of a multi-drug resistant bacterial infection in a diabetic patient treated in northeast Brazil. **Diabetic foot & ankle**, v. 3, 2012.
- NGUYEN, A. T.; OGLESBY-SHERROUSE, A. G. Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* during co-cultivations and polymicrobial infections. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 14, p. 6141–6148, 28 jul. 2016.
- NOBLE, J. A. et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: Results from the type 1 diabetes genetics consortium. **Diabetes**, v. 59, n. 11, p. 2972–2979, 1 nov. 2010.
- OLIVEIRA, A. F. DE et al. Estimativa do custo de tratar o pé diabético, como prevenir e economizar recursos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 6, p. 1663–1671, jun. 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. World Health Organization and International diabetes Federation. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia**. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016.
- O'NEILL, Jim. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. 2016.
- PALOMO, A. T. et al. Microbiology of Diabetic Foot Infections in a Tertiary Care Hospital in São Paulo, Brazil. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2022
- PEDROSA, H. C.; BAHIA, L. R. Burden of Diabetic Foot Disease in Brazil. In: **The Foot in Diabetes**. [s.l.] Wiley, 2020. p. 61–65.
- PERIM, M. C. et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 5, p. 546–554, 1 set. 2015.
- PETERS, E. J. et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 32, p. 145–153, 1 jan. 2016.
- PONTES, D. G. et al. Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 47, p. 1–10, 2020.
- POURKAZEMI, A. et al. Diabetic foot care: Knowledge and practice. **BMC Endocrine Disorders**, v. 20, n. 1, 20 mar. 2020.

- POZNYAK, A. et al. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG, 1 mar. 2020.
- RAGHAV, A. et al. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 9, n. 1, p. 29–31, 12 jan. 2018.
- RAMIREZ-ACUÑA, J. M. et al. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, p. 193, 24 out. 2019.
- RAMPAL, S. R. L. et al. Distribution and prevalence of microorganisms causing diabetic foot infection in Hospital Serdang and Hospital Ampang for the year 2010 to 2014. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 17, p. 256–260, 1 jan. 2019.
- RASTOGI, A. et al. The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 2, p. 407–412, 2017.
- RHEE, S. Y.; KIM, Y. S. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 42, n. 3, p. 188–195, 1 jun. 2018.
- ROSSANEIS, M. A. et al. Diferenças entre mulheres e homens diabéticos no autocuidado com os pés e estilo de vida. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.
- SALTOGLU, N. et al. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 70, p. 10–14, 1 maio 2018.
- SANTEMA, T. B. et al. Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. **International Wound Journal**, v. 13, n. 6, p. 1137–1141, 1 dez. 2016.
- SANTOS, J. P. DOS et al. Diabetes mellitus in Brazil: risk factors, classification and complications. **International Journal of Medical Reviews and Case Reports**, v. 3(11), p. 744–747, 2019.
- SANTOS, I. C. R. V. et al. Prevalência e fatores associados a amputações por pé diabético. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 3007–3014, out. 2013.
- SCHAPER, N. C. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: A progress report on criteria for including patients in research studies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 20, n. SUPPL. 1, p. 90–95, 2004.
- SCHAPER, N. C. et al. IWGDF. **Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease**. 2019. Disponível em < www.iwgdfguidelines.org>. Acesso em 18 ago. 2020.
- SENNEVILLE, E. et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically. **Diabetes Care**, v. 31, n. 4, p. 637–642, 1 abr. 2008.
- SHETTIGAR, K. et al. Severity of drug resistance and co-existence of *Enterococcus faecalis* in diabetic foot ulcer infections. **Folia Microbiologica**, v. 63, n. 1, p. 115–122, 1 jan. 2018.
- SINGH, V. P. et al. **Advanced glycation end products and diabetic complications** *Korean Journal of Physiology and Pharmacology* Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology, , 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634591/>>. Acesso em: 1 jul. 2020
- SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Clanad Editora Científica. 2019. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em 28 de abr 2023.
- TONINI, M. A. et al. Carbapenem-susceptible *Escherichia coli* ST3901 carrying *mcr-1* and *blaCTX-M* genes isolated from a diabetic foot infection in Brazil. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 13, p. 209–210, 1 jun. 2018.

TOSCANO, C. et al. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 1, p. 89, 8 jan. 2018.

TUNDUGURU, R.; THURMOND, D. C. **Promoting glucose transporter-4 vesicle trafficking along cytoskeletal tracks: PAK-ing them out** **Frontiers in Endocrinology** Frontiers Media S.A., , 20 nov. 2017.

VISWANATHAN, V. et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Diabetic Foot Infection in India: A Growing Menace. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 18, n. 3, p. 236–246, 1 set. 2019.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 16 set. 2017.

WILLIAMS, D. T.; HILTON, J. R.; HARDING, K. G. Diagnosing Foot Infection in Diabetes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. Supplement_2, p. S83–S86, 1 ago. 2004.

XU, B. et al. Inhibition of human endothelial cell nitric oxide synthesis by advanced glycation end-products but not glucose: Relevance to diabetes. **Clinical Science**, v. 109, n. 5, p. 439–446, 1 nov. 2005.

ZHOU, H. et al. **Evaluating the Causal Role of Gut Microbiota in Type 1 Diabetes and Its Possible Pathogenic Mechanisms** **Frontiers in Endocrinology** Frontiers Media S.A., , 24 mar. 2020.

ANEXO 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impactos socioeconômicos e aspectos microbiológicos da infecção do pé diabético (IPD) em um hospital do Espírito Santo.

Pesquisador: Ricardo Pinto Schuenck

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55659616.7.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.607.410

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional realizado no Hospital Estadual Central (HEC), localizado na cidade de Vitória. Está prevista a análise de 130 pacientes com infecção do pé diabético no período de 12 meses. Serão coletados dados referentes à internação e alta destes pacientes (prontuários e aplicação de questionários), contemplando diferentes variáveis. As amostras bacterianas serão identificadas e serão realizados testes fenotípicos de resistência e genotípicos para análise da relação clonal entre as amostras.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os autores:

Geral

Avaliar os impactos socioeconômicos do tratamento dos pacientes, identificar e caracterizar os microrganismos causadores das infecções do pé diabético em um serviço de referência do Estado do Espírito Santo.

Específicos

- Comparar o custo total da permanência hospitalar dos pacientes com úlceras classificadas como PEDIS 1 e 2 em relação aos classificados como 3 e 4;
- Comparar o tempo de internação e o custo da antibioticoterapia em pacientes apresentando IPD

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep@ccs.ufes.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES**



Continuação do Parecer: 1.607.410

por bactérias multirresistentes e não multirresistentes;

- Determinar os principais agentes etiológicos relacionados com as IPDs;
- Analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos destes agentes isolados;
- Realizar a epidemiologia molecular objetivando determinar os principais genótipos causadores de IPD;
- Fornecer subsídios às autoridades de saúde em relação ao custo relacionados às IPD para facilitar o direcionamento das estratégias e aplicação das verbas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o autor:

Riscos:

Uma vez que serão realizadas perguntas diretamente ao paciente, pode haver algum desconforto ou constrangimento em relação às respostas, pois envolvem informações pessoais. Com a finalidade de evitar e/ou reduzir efeitos dessa condição adversa, todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa assinaram o termo de sigilo e confidencialidade declarando manter sigilo absoluto em relação a quaisquer dados referentes a essa pesquisa.

Não existem riscos físicos em relação a essa pesquisa, pois ela não envolve qualquer intervenção clínica, cirúrgica ou laboratorial.

Benefícios:

Esperamos encontrar valores mais vultosos no manejo dos pacientes com infecções mais avançadas, tanto intra-hospitalar como para o Estado, além de um importante impacto social. Além disso, através da análise microbiológica e das estratégias terapêuticas, fornecer subsídios demonstrando as vantagens econômicas e sociais da desospitalização, seja ela com tratamento por via oral ou mesmo pela estratégia OPAT, algo já consolidado em publicações internacionais.

Os riscos e benefícios atendem a Res. CNS 466/12

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a área

Esta é a 2ª versão do projeto. Todas as solicitações do relator foram atendidas de forma satisfatória.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep@ccs.ufes.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES**



Continuação do Parecer: 1.607.410

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto preenchida e devidamente assinada
 Termo de confidencialidade apresentado e adequado
 Termo de concordância apresentado e adequado
 TCLE corretamente apresentado
 Projeto detalhado apresentado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_699437.pdf	10/06/2016 11:00:07		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaRespostaaoParecerCEP.pdf	10/06/2016 10:59:17	Ricardo Pinto Schuenck	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPediabeticoIPD.pdf	10/06/2016 10:55:58	Ricardo Pinto Schuenck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/06/2016 10:54:29	Ricardo Pinto Schuenck	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoConcordanciaDirecaoHEC.pdf	29/04/2016 09:24:54	Ricardo Pinto Schuenck	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoConfidencialidade.pdf	29/04/2016 07:28:39	Ricardo Pinto Schuenck	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoDirecao.pdf	29/04/2016 07:27:56	Ricardo Pinto Schuenck	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES **Município:** VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep@ccs.ufes.br

ANEXO 2

Participação na publicação de artigo científico.



Letter to the Editor

Carbapenem-susceptible *Escherichia coli* ST3901 carrying *mcr-1* and *bla*_{CTX-M} genes isolated from a diabetic foot infection in Brazil


Sir,

The plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* has emerged as a worldwide concern. In Brazil, *mcr-1* has been identified in *Escherichia coli* isolates both from animals [1] and humans [2]. Clinical KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 392 (ST392) carrying *mcr-1* was recently identified in Vitória, southeastern Brazil [3]. In this study, we detected an *mcr-1* gene in a carbapenem-susceptible *E. coli* isolated from a diabetic foot infection.

In January 2017, a 64-year-old male patient with a medical history of type 2 diabetes mellitus, smoking, peripheral arterial obstructive disease and dialysis was admitted to the University Hospital Cassiano Antônio Moraes (Vitória, Brazil) with a right calcaneal ulcer and severe pain. Empirical antibiotic therapy with intravenous ceftriaxone and metronidazole was initiated 7 days after admission. After 5 days the patient presented necrosis and underwent calcaneal debridement, and a tissue fragment was sent for culture. Culture detected a polymicrobial infection and the therapy was changed to piperacillin/tazobactam (TZP) and vancomycin for 15 days. Thereafter, the patient presented clinical improvement and antibiotic therapy was suspended. However, he remained hospitalised due to vascular and pulmonary conditions. After 3 months (April 2017), the patient died of cardiorespiratory arrest.

Carbapenem-susceptible *E. coli* and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* were recovered from the first culture. Identification and antimicrobial susceptibility testing of the isolates were performed using a VITEK[®]2 System (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). The *E. coli* strain presented resistance to ampicillin [minimum inhibitory concentration (MIC) >32 mg/L], ampicillin/sulbactam (>32 mg/L), ciprofloxacin (>8 mg/L), ceftriaxone (>64 mg/L), cefepime (>4 mg/L), cefuroxime (>64 mg/L), gentamicin (>16 mg/L) and colistin (8 mg/L) but was susceptible to ertapenem, imipenem and meropenem (<0.25 mg/L), TZP (<4 mg/L) and tigecycline (<0.5 mg/L). Confirmatory MIC testing to colistin (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) was performed by microdilution with cation-adjusted Mueller–Hinton broth (Sigma-Aldrich) and by Etest (bioMérieux), with MICs of 4 mg/L by both methods. *Escherichia coli* ATCC 25922 and NCTC 13846 (*mcr-1*-positive) were used as quality control strains for the colistin MIC tests. Antimicrobial susceptibility was interpreted according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria (<http://www.eucastr.org>).

The *E. coli* was screened for the presence of *mcr-1* by PCR using the primers CLR5-F (5'-CGGTGTCAGTCCGTTTGTC-3') and CLR5-R

(5'-CTTGGTCGGTCTGTAGGG-3') [4] and the amplicons were purified using an enzymatic PCR clean-up method (ExoProStar[™]; GE Healthcare, Amersham, UK). Sequencing was performed using a BigDye[®] Terminator v.3.1 Kit (Applied Biosystems, Waltham, MA), employing the forward and reverse primers separately, in an ABI PRISM[®] 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). The sequences were compared with the database using BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) and presented 100% identity to the *mcr-1* sequences deposited in GenBank. The presence of *bla*_{CTX-Mgroup1} was confirmed by PCR as previously described [5]. The *mcr-1* gene sequence was deposited in GenBank (accession no. **MH202749**). Multilocus sequence typing (MLST) was carried out as described previously (http://enterobase.warwick.ac.uk/species/ecoli/allele_st_search) and showed ST3901. To our knowledge, this is the first description of *mcr-1* in human *E. coli* belonging to this ST. These data demonstrate rapid emergence of the *mcr-1* gene in our region and emphasise the need for using stringent control measures to decrease the risk of dissemination of this resistance mechanism.

Funding

This work was partially supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Espírito Santo (FAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Competing interests

None declared.

Ethical approval

Not required.

References

- [1] Fernandes M.R., Moura Q, Sartori I, Silva KC, Cunha MP, Esposito F, et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. *Euro Surveill* 2016;21. doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214>.
- [2] Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, Moura Q, Pérez-Chaparro PJ, Esposito F, et al. First report of the globally disseminated IncX4 plasmid carrying the *mcr-1* gene in a colistin-resistant *Escherichia coli* sequence type 101 isolate from a human infection in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6415–7.
- [3] Aires CAM, Conceição-Neto OC, Oliveira TRT, Dias CF, Montezzi LF, Picão RC, et al. Emergence of plasmid-mediated *mcr-1* gene in clinical KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST392 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:e00317–17. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00317-17> Forthcoming.
- [4] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8.

- [5] Dallene C, Costa AD, Decré D, Favier C, Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:490–5.

Marco André Tonini^{a,b,1}

^aDepartment of Pathology, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

^bPost-Graduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil



Julianne Soares Jardim Lacerda Batista^{a,b,1}

^aDepartment of Pathology, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

^bPost-Graduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

Luciana Bueno Freitas^{a,b}

^aDepartment of Pathology, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

^bPost-Graduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

Mirla Borghi^{a,b}

^aDepartment of Pathology, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

^bPost-Graduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

Myriam Santos Almeida
Hospital Infection Control Committee, University Hospital Cassiano Antônio Moraes, Vitória, Brazil

Liliana Cruz Spano^{a,b}

Ricardo Pinto Schuenck^{a,b,*}

^aDepartment of Pathology, Center of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

^bPost-Graduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

¹These two authors contributed equally to this work.

* Corresponding author. Present address: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Centro Ciências da Saúde, Departamento de Patologia–Sala 05–Laboratório de Biologia Molecular e Virulência Bacteriana, Av. Marechal Campos, s/no, Maruípe, Vitória ES, CEP: 29043-900, Brazil.

E-mail address: ricardo.schuenck@ufes.br (R. Pinto Schuenck).

Received 31 October 2017

Available online xxx

ANEXO 3

Outras atividades desenvolvidas:

Membro do Projeto de Iniciação Científica Júnior

“Diabetes e suas complicações: conhecendo para prevenir”



Declaração

Declaramos que Julianne Soares Jardim Lacerda Batista foi membro do projeto “Diabetes mellitus e suas complicações: conhecendo para prevenir”, vinculado ao FAPES/CNPq nº 13/2018 - PICJR, desenvolvido no Instituto: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES - VITÓRIA) - Edital: EDITAL FAPES/CNPq Nº 13/2018 - Programa de Iniciação Científica Júnior (PICJR), com duração de 12 meses .

Vitoria, 24 de Junho de 2020

Lucia Aparecida de Queiroz Araujo
Diretora Administrativo-Financeira da FAPES

Organização de Eventos

II SIMPÓSIO DE DOENÇAS INFECCIOSAS/ OFICINAS DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE COM ALUNOS DE ENSINO FUNDAMENTAL DE ESCOLA PÚBLICA DE VITÓRIA-ES

**Declaração**

Declaramos que Julianne Soares Jardim Lacerda Batista foi membro do projeto " 2º Simpósio sobre Pesquisa e Extensão em Doenças Infecciosas ", vinculado ao Organização de Evento Técnico - Científico, desenvolvido no Instituto: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES - VITÓRIA) - Edital: EDITAL FAPES Nº 03/2019 - ORGANIZAÇÃO DE EVENTOS TÉCNICO-CIENTÍFICOS - 1ª CHAMADA, com duração de 1 mês .

Vitoria, 24 de Junho de 2020

Lucia Aparecida de Queiroz Araujo
Diretora Administrativo-Financeira da FAPES

Participação em Congressos/ Envio de resumo de parte dos resultados obtidos no Doutorado.



ANÁLISE DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES COM ÚLCERA DO PÉ DIABÉTICO E DISTINTOS PEDIS SCORE

JULIANNE S. J. L. BATISTA; ANA PAULA M. C. NILO; BIL RANDERSON BASSETTI; RICARDO PINTO SCHUENCK

Instituição / Institution: Universidade Federal do Espírito Santo

UF / Country:

Área / Area: IRAS

Agência Financiadora / Financing Agency: FAPES

Número do Processo / Proceedings Number: FAPES/CNPQ/DECIT-SCTIE-MS/SESA Nº 03/2018

Forma de Apresentação / Presentation Type: E-PÔSTER

Sessão / Session: IRAS

Data / Date: 27/10/2022

Hora Inicial / Initial Time: 11:12:00

Hora Final / Final Time: 11:18:00

Código do Trabalho / Paper Code: EP-018

INTRODUÇÃO

O pé diabético (PD) é uma complicação séria, que requer, muitas vezes, um tratamento lento, complexo e custoso. Por meio do sistema de classificação das úlceras do pé diabético, chamado de PEDIS Score (PS), é possível classificar os pacientes com PD em grupos de baixo e alto risco para eventos adversos, como amputações e mortes. Alguns estudos demonstraram que alterações hematológicas e bioquímicas podem estar diretamente relacionadas com a úlcera do pé diabético e com sua gravidade.

OBJETIVO

Diante disso, este trabalho teve como objetivo avaliar a variação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos de pacientes com PD em um hospital terciário, de acordo com o sistema PS.

METODOLOGIA

A coleta dos dados demográficos e os resultados dos testes bioquímicos e hematológicos dos pacientes foram realizados por meio da análise de prontuários eletrônicos. Os dados obtidos foram analisados usando o programa estatístico GraphPad Prism (version 7.04). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

De agosto a dezembro de 2017, foram inseridos no estudo 51 pacientes com úlceras do pé diabético que apresentaram idade média de 63,33 anos (desvio-padrão $\pm 10,45$) e foram, majoritariamente, homens (62,74%; 32/51). De acordo com o sistema PS, 23,53% (12/51) dos pacientes foram classificados como sendo de baixo risco (PS < 6), enquanto 76,47% (39/51) de alto risco (PS > 7). Os parâmetros bioquímicos e hematológicos que apresentaram alterações na maioria dos pacientes, conforme valores de referência, foram: proteína C-reativa (60,11 mg/L $\pm 35,79$), taxa de eritrócitos (3,80 M/mm³ $\pm 0,70$), volume corpuscular médio (86,06 fL $\pm 5,85$) e hemoglobina (10,97 g/dL $\pm 2,04$).

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Nenhum parâmetro bioquímico e hematológico diferenciou significativamente entre os grupos de menor ou maior risco, entretanto, os níveis de proteína C-reativa aumentaram à medida que o valor de PS se elevou. Mesmo não havendo diferença significativa, a alteração da proteína C-reativa pode indicar uma possível relação com piores prognósticos.

APÊNDICE A

Exemplo de página de roteiro da história em quadrinhos

“Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”

Roteiro de História em Quadrinhos: "Zé, e esse pé?" - Uma conversa sobre o pé diabético				
Quadro	Pág.	Detalhes	Descrição	Falas
6	2	Layout 2.5	Zé rindo sem graça se despede para ir para roça.	Dona Cici: E seu Zé formiga!
7	2	Layout 2.6	Zé trabalhando na roça com enxada. Suando. Plantação de café, poço. Zé para <u>para</u> beber água da garrafinha... só que <u>acabou</u> , só tinha uma gotinha.	Balão de pensamento Zé: <u>ih</u> , já acabou minha água... estou com tanta sede...
8	3	Layout 3.1	Quadro sem bordas (sugestão). Zé chega da roça. Luizinho corre para encontrar com o vovô. Assim também a filha e o genro. Plano geral.	Zé: Cadê o meninozinho de vovô? Parabéns meu netinho! Henrique: Ei sogrão! Maria Alice: Ei pai! Como senhor está?
9	3	Layout 3.2	Plano médio. Zé responde à filha e ao genro	Zé: Ei! <u>Ea</u> Henrique? Tudo bem gente! Muito trabalho na roça... mas minha saúde é de ferro! Você sabe... num <u>pego</u> uma gripe! (Voz vindo da cozinha) Dona Cici: O almoço está servido!
10	3	Layout 3.3	Mesa grande com toda família. (Dona Cici, Seu Zé, Luizinho, Maria Alice e Henrique). Mesa farta. Pernil assado, arroz, feijão, batatas, salada, farinha, Refrigerante. Zé colocando mais sal na comida.	Maria Alice: <u>pai</u> , chega de sal! A comida de mãe já está tão temperadinha, <u>gostosa</u> . Zé: sua mãe sabe que eu preciso de um salzinho a <u>mais</u> , minha pressão é baixa (rindo) Dona Cici: E qual foi a última vez que mediu, hein? Tem anos!
11	3	Layout 3.4		Maria Alice: É <u>pai</u> , já passou da hora de procurar um médico... fazer uns exames Zé: eu já disse que <u>tô</u> bem Maria... sossega filha...

Roteiro de História em Quadrinhos: "Zé, e esse pé?" - Uma conversa sobre o pé diabético				
Quadro	Pág.	Detalhes	Descrição	Falas
17	7	Layout 6.1	Zé numa maca, acorda esfregando os olhos, assustado, de roupinha de hospital. Com acesso venoso no braço. Toda família rodeando a maca. Zé de costas para o leitor. E a família <u>rodeando</u> <u>ele</u> .	Zé: Onde é que eu <u>tô</u> ? <u>Tô</u> fazendo o que aqui? Henrique: Calma aí sogrão... você está no hospital... passou mal lá roça hoje (risos) Maria Clara: (sacudindo um bebê) oi pai! Vai ficar tudo bem, o médico já vai <u>vir</u> conversar com o sinhô. Zé: (tisc) <u>lá!</u> Até Luizinho <u>tá</u> aqui (dá um sorriso)
18	7	Layout 6.2	Zé numa maca. De roupinha de hospital. Com acesso venoso no braço. Toda família rodeando a maca. Desesperados que Zé quer arrancar o <u>soro</u> , (ângulo normal). Tentam impedi-lo. Parte dos braços de zé saem da borda do <u>quadro</u> , para dar ideia de movimento, ação.	Zé: Mas por que que eu <u>tô</u> de vestido!? E que que isso " <u>infiado</u> " em meu braço??? Dona Cici: Calma Zé!
19	7	Layout 6.3	Zé nervoso. Quadrinho sem <u>bordas</u> , apenas Zé tentando arrancar a agulha... mãos impedindo... tanto mãos com luva e sem <u>luva</u> , chegaram os profissionais de saúde.	Zé: <u>aaah</u> , eu já <u>tô</u> injuriado! Eu vou arrancar isso!
20	7	Layout 6.4	Plano médio. Doutor e Seu Zé.	Dr. Raimundo: gente! Vamos acalmar? Gostaria que todos sássem porque eu preciso conversar com Seu José. Eu sou o Dr. Raimundo e estou cuidando do senhor. Zé: O que está acontecendo doutor? Eu <u>tô</u> morrendo?

APÊNDICE B

Ficha de avaliação do Livro

“Zé, e esse pé? Uma história sobre pé diabético”

Convite de avaliação

Você está sendo convidado (a) a participar da avaliação do livro “Zé e esse pé? – Uma história sobre pé diabético”. A elaboração deste conteúdo faz parte de um projeto submetido à FAPES (Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo), EDITAL FAPES/CNPq/Decit-SCTIE-MS/SESA Nº 03/2018 – PPSUS.

Como avaliador você receberá uma cópia do livro (versão ainda não finalizada) para leitura e responderá um questionário, podendo ainda deixar por escrito críticas e/ou sugestões.

Esta obra em execução está no formato de história em quadrinhos e tem como objetivo conscientizar pacientes diabéticos, seus familiares e população em geral sobre o diabetes, suas complicações, e, principalmente, sobre o pé diabético.

Ressaltamos que este é um **questionário anônimo** e agradecemos, desde já, sua contribuição.

Atenciosamente,

Julianne Soares J. L. Batista
Ricardo Pinto Schuenck

Universidade Federal do Espírito Santo
Centro de Ciências da Saúde/ Departamento de Patologia
Contato em caso de dúvidas: (e-mail: juliannejardim@hotmail.com; Tel: 27 9 9935-1972)

Questionário de avaliação do livro

Dados do avaliador

1. Sexo: feminino () masculino ()
2. Idade: ____ anos
3. Escolaridade:
 - () ensino fundamental incompleto
 - () ensino fundamental completo
 - () ensino médio incompleto
 - () ensino médio completo
 - () superior incompleto
 - () superior completo
4. Cidade que reside: _____
5. Você é diabético? () SIM () NÃO
6. Possui parentes próximos com diabetes? () SIM () NÃO
7. Já ouviu falar sobre pé diabético? () SIM () NÃO

Análise do livro

Após leitura do livro você deverá julgar os itens abaixo por meio da escala abaixo circulando a expressão condizente a sua opinião.



1. O título do livro parece adequado à proposta tema do livro.	- +
2. As ilustrações são de boa qualidade e permitem uma boa conexão com texto e todo enredo da história.	- +
3. A quantidade páginas foi adequada e a leitura não foi cansativa.	- +
4. A linguagem empregada foi clara para cumprir seu objetivo, considerando público-alvo.	- +
5. Foi possível compreender mais facilmente conceitos básicos sobre a diabetes e suas complicações.	- +
6. O livro trouxe novas informações (ainda desconhecidas pelo leitor) sobre o diabetes.	- +
7. Ficou claro que quando não se controla o diabetes podem aparecer complicações.	- +
8. Os personagens são interessantes e se envolvem com o personagem principal de modo satisfatório.	- +
9. O desfecho do livro foi adequado.	- +
10. Após leitura concluo que recomendaria o livro.	- +

Experiência da leitura

1. Que sentimentos vieram à sua mente DURANTE a leitura?

2. Que sentimentos vieram à sua mente APÓS a leitura?

3. Com que personagem da história você mais se identificou? Por quê?

4. Em sua opinião, o que mais gostou no livro?

5. Em sua opinião, o que pode ser melhorado no livro? (espaço para críticas e sugestões)

6. O que a leitura do livro acrescentou à sua vida?

Agradecemos sua participação!