



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**MARCOS ANDRÉ LIMA NUNES
VITOR SARMENTO CARNEIRO**

**FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS PARA NEUROARTROPATIA DE
CHARCOT NO PACIENTE DIABÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

CAMPINA GRANDE

2015

**MARCOS ANDRÉ LIMA NUNES
VITOR SARMENTO CARNEIRO**

**FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS PARA NEUROARTROPATIA DE
CHARCOT NO PACIENTE DIABÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito à obtenção do título de médicos pela Universidade Federal de Campina Grande, sob orientação da Prof^a. Dr^a. Marta Barreto de Medeiros Nóbrega.

**CAMPINA GRANDE
2015**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

N972f

Nunes, Marcos André Lima.

Fatores de risco modificáveis para Neuroartropatia de Charcot no paciente diabético: Uma revisão sistemática / Marcos André Lima Nunes, Vitor Sarmiento Carneiro. – Campina Grande, 2015.

36 f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientadora: Profa. Marta Barreto de Medeiros Nóbrega, Dra.

1. Diabetes Melito. 2. Neuroartropatia de Charcot. 3. Pé de Charcot. 4. Fatores de risco. I. Carneiro, Vitor Sarmiento. II. Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.379-008.64

MARCOS ANDRÉ LIMA NUNES
VITOR SARMENTO CARNEIRO

**FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS PARA NEUROARTROPATIA DE
CHARCOT NO PACIENTE DIABÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito à obtenção do título de médicos pela Universidade Federal de Campina Grande, sob orientação da Prof^ª. Dr^ª. Marta Barreto de Medeiros Nóbrega.

Aprovado em:

Prof^ª. Dr^ª Marta Barreto de Medeiros Nóbrega (UFCG)

Prof^ª. Dr^ª Alana Abrantes Nogueira de Pontes (UFCG)

Prof^ª. Dr^ª Deborah Rose Galvão Dantas (UFCG)

CAMPINA GRANDE

2015

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente ao Divino, por ter permitido toda essa trajetória; aos familiares e amigos, que contribuíram direta ou indiretamente com esse momento; a orientadora Prof^a. Dr^a. Marta Barreto, por todo acompanhamento lado a lado oferecido; aos mestres que contribuíram com sua dedicação, repassando conhecimento e experiências; ao Curso de Medicina da UFCG, Coordenadores, funcionários do HUAC e colegas de turma. Obrigado.

RESUMO

Introdução: Dentre as complicações neuropáticas do pé diabético se destaca a neuroartropatia de Charcot (NC), condição ameaçadora para os membros inferiores e à vida das pessoas com diabetes melito. É uma doença inflamatória não infecciosa assinalada por vários estágios de desorganização articular e óssea. O retardo no diagnóstico maior do que três meses afeta adversamente a qualidade de vida do paciente e o desfecho funcional da doença. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura publicada no período entre julho de 2005 e julho de 2015, norteadas pela questão: Quais os fatores de risco modificáveis de aparecimento precoce no paciente diabético que levam a NC? Foram consultadas as seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus e Lilacs. Os artigos encontrados passaram por um protocolo de seleção. **Resultados:** Foram encontrados 400 artigos, porém, após o protocolo de seleção ficaram 13. Estes artigos trouxeram os seguintes fatores de risco: as etnias brancos não-hispânicos e aborígine, duração do diabetes, isolamento social, úlcera de pé prévia, obesidade isoladamente ou acompanhada de neuropatia, níveis elevados de HbA1c, uso crônico de altas doses de corticóides, aumento da resposta máxima da hiperemia vascular, insuficiência renal, artrite reumatóide, anemia carencial, uso de insulina, presença de complicações micro e macrovasculares, a ausência dos genótipos CC e TT [frequência dos alelos C (no gene G1181C) e T (no gene T245G)] e a presença dos polimorfismos 1181G > C e 950T > C no gene da osteoprotegerina. Como fator de proteção, encontramos a doença arterial periférica. O fator de risco idade foi controverso. **Conclusão:** Muitos fatores de risco se relacionam a um manejo ineficiente do diabetes melito, denotando a má assistência de saúde a este grupo de pacientes. Outros estão relacionados a características sociodemográficas e genéticas. O conhecimento dos fatores de risco modificáveis para NC de aparecimento precoce no diabético pode implicar em uma abordagem clínica preventiva mais eficiente. Entretanto, se fazem necessárias maiores investigações para validar, refutar ou ampliar as percepções e abordagens sobre fatores de riscos modificáveis para NC.

Palavras-chave: diabetes melito; neuroartropatia de Charcot; pé de Charcot; fatores de risco

MODIFIABLE RISK FACTORS FOR CHARCOT NEUROARTHROPATY IN THE DIABETIC PATIENT: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Among Diabetic neuropathic Foot Complications the Charcot neuroarthropathy (CN) is noteworthy, threatening condition to the lower limbs and lives of people with diabetes mellitus. It is a noninfectious inflammatory disease marked by disorganization in various stages of joint and bone. The delay in the diagnosis of more than three months adversely affects the quality of life of patients and functional outcome of the disease. **Materials and Methods:** a systematic review were performed of the literature Published in the period between July 2005 and July 2015, guided by the question: What are the modifiable risk factors of early onset in diabetic patients leading to CN? The following databases were consulted: PubMed, Web of Science, Scopus and Lilacs. Articles found have gone through a selection protocol. **Results:** Were found 400 articles, however, after the selection protocol, 13 were chosen. These articles had the following risk factors: non-Hispanic whites ethnic and aboriginal, diabetes duration, social isolation, previous foot ulcer, obesity isolated or associated with neuropathy, high levels of HbA1c, chronic use of high doses of corticosteroids, increased maximal response of vascular hyperemia, renal failure, rheumatoid arthritis, iron deficiency anemia, use of insulin, presence of micro and macrovascular complications, lack of CC genotypes and TT [frequency of the C allele (gene in G1181C) + T (T245G gene)] and the presence of polymorphisms 1181G> C and 950T> C in the osteoprotegerin gene. As a protective factor, we found peripheral arterial disease. The risk factor age was controversial. **Conclusion:** Many risk factors are related to an inefficient management of diabetes mellitus, indicating poor health care to this group of patients. Others are related to socio-demographic and genetic characteristics. Knowledge of modifiable risk factors for early onset of CN in the diabetic can result in a more efficient preventive clinical approach. However, further investigations are necessary to validate, refute or expand perceptions and approaches to modifiable risk factors for CN.

Keywords: diabetes mellitus, neuroarthropathy Charcot, Charcot foot, risk factors

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Bases de dados pesquisadas, estratégia de busca e resultados. - 2015..	19
Tabela 2. Artigos recuperados e avaliados na pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados Scopus, PUBMED, Web of Science e Lilacs para os fatores de risco da NC - 2015.....	23
Tabela 3. Fatores de risco para a neuroartropatia de charcot recuperados e avaliados na pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados PUBMED, Scopus, Web of Science e Lilacs – 2015	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMO	Densidade Mineral Óssea
EUA	Estados Unidos da América
IC	Índice de significância
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	The Medical Subject Headings
NC	Neuroartropatia de Charcot
OR	<i>Odds ratio</i>
p	Estatística (correlacionar com o tipo de teste usado)
PC	Pé de Charcot
PCA	Pé de Charcot agudo
PCI	Pé de Charcot inativo
PD	Pé diabético
RANKL	Ligante Ativador do Receptor Nuclear Kappa- β
RA	Risco absoluto
RR	Risco relativo
X ²	Teste estatístico do tipo qui-quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
3 MATERIAL E MÉTODOS	15
4 RESULTADOS.....	19
5 DISCUSSÃO	27
6 CONCLUSÃO	30
7 ANEXOS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito vem se tornando um dos maiores problemas de saúde da humanidade, tanto relativamente ao número de pessoas afetadas, à incapacitação e mortalidade prematuras, como aos custos sociais e financeiros (Gu, Cowie e Harris, 1998; Bruce, Davis e Davis, 2005; Van Dieren *et al.*, 2010). As complicações crônicas causam morbidades microvasculares, macrovasculares e neuropáticas (Nathan, 1993), entre elas o Pé Diabético (PD), que é a principal causa de amputação de membros inferiores nos países industrializados e em desenvolvimento (Boulton *et al.*, 2005).

Das complicações neuropáticas do PD se destaca a neuroartropatia de Charcot (NC), complicação ameaçadora para os membros inferiores (Sohn *et al.*, 2010) e à vida das pessoas com diabetes melito (Sohn *et al.*, 2009).

John Kearsley Mitchel descreveu pela primeira vez, em 1831, a destruição dos ossos e articulações que ocorria após a desnervação dos membros inferiores (Mitchel, 1831). Em 1868, o neurologista francês Jean-Martin Charcot, descreveu sua histopatologia como complicação do *Tabes Dorsalis* (Charcot, 1868).

Somente em 1936, William Reily Jordan, relatou a NC como complicação do diabetes melito (Jordan, 1936). Atualmente, sabe-se que o diabetes melito é a principal causa da NC, que está associada a uma pior qualidade de vida, incapacitação, aposentadoria e mortalidade prematuras (Sochocki *et al.*, 2008; Pakarinen *et al.*, 2009; Sohn *et al.*, 2009; Van Baal *et al.*, 2010).

Os fatores de risco para NC ainda não estão bem estabelecidos (Frykberg & Belczyk, 2008; Game *et al.*, 2012; Ross *et al.*, 2013). Poucos são os fatores universalmente relatados na literatura científica, a citar: neuropatia, trauma leve agudo ou crônico (Papanas e Maltezos, 2013) e obesidade (Stuck *et al.*, 2008). Por outro lado, a identificação, prevenção e manipulação precoce de fatores de risco pode retardar o aparecimento e progressão da NC (Nóbrega *et al.*, 2015).

O objetivo desse trabalho é sumarizar a evidência disponível na literatura acerca dos fatores de risco modificáveis de aparecimento precoce no paciente diabético que levam à NC através de uma revisão sistemática.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A NC é uma doença inflamatória não infecciosa assinalada por vários estágios de desorganização articular e óssea (Jeffcoate, Game e Cavanagh, 2005). Caracteriza-se por diferentes graus de sinovite, instabilidade, fratura e luxação dos ossos e cartilagens (Sohn *et al.*, 2009; Van Baal *et al.*, 2010), podendo acometer qualquer articulação. Quando a NC atinge as articulações dos pés das pessoas com diabetes, é classificada como: Pé de Charcot (PC), Pé de Charcot Agudo (PCA) para definir os casos em que há inflamação e Pé de Charcot Inativo (PCI) para os sem sinais inflamatórios (Rogers *et al.*, 2011). Tendo em vista que o acometimento do pé é a forma mais prevalente de NC, principalmente em um contexto de pacientes diabéticos (Viens *et al.*, 2010), estes termos muitas vezes são usados como sinônimos e assim também os usaremos em nosso trabalho.

A NC pode provocar ulceração, osteomielite de difícil resolução e deformidades, como o pé em mata-borrão (Figura 1), típico dos casos avançados, aumentando o risco de amputação e a mortalidade das pessoas com diabetes melito.

Acomete as pessoas com diabetes entre a quinta e a sexta década de vida



(Petrova, Foster e Edmonds, 2004; Sinacore, David. *et al.*, 2008) e 80% delas são portadoras de diabetes tipo 2 (Petrova, Foster & Edmonds, 2004). Suas estimativas de incidência e prevalência são variáveis, a depender da população estudada (Rajbhandari *et al.*, 2002; Lavery *et al.*, 2003; Stuck *et al.*, 2008). Na população chinesa Leung e colaboradores, detectaram uma incidência de 3,5 casos por milhão de habitantes e uma prevalência de 0,041% (Leung, Ho e Wong, 2009), ao passo que Fabrin e colaboradores, em um estudo retrospectivo de 4.000 pacientes com diabetes melito, encontraram uma incidência de NC de 0,3% ao ano em pacientes diabéticos (Fabrin, Larsen e Holstein, 2000). Lavery *et al.*, em estudo prospectivo com 1666 pessoas com diabetes seguidos por vinte e quatro meses, encontraram uma incidência de 8,5 por 1000 pessoas com diabetes por ano (Lavery *et al.*, 2003); enquanto Stuck e colaboradores estudaram prospectivamente 561.597 pessoas com diabetes e

detectaram uma incidência de 1,2 por 1000 diabéticos/anos (Stuck, Rodney *et al.*, 2008).

Nabarro e colaboradores, em uma série pessoal de 6780 pacientes com diabetes melito, encontraram uma prevalência de 0,3% (Nabarro *et al.*, 1991), enquanto Armstrong e colaboradores, em uma clínica terciária multidisciplinar de cuidado com os pés, a estimativa de prevalência foi de 12,9% (Armstrong *et al.*, 1997). Deste modo, as estimativas de incidência variaram entre 1,2 e 8,5 por 1.000 pessoas com diabetes por ano, dependendo da população estudada; e as taxas de prevalência variaram de 0,041%, na população em geral, até 0,3% na população diabética.

A NC possui uma fisiopatologia complexa e não totalmente compreendida. Há várias teorias complementares para explicá-la, tendo em vista estarem implicados vários mecanismos complexos, com componentes neurológicos, vasculares, traumáticos, inflamatórios e metabólicos.

A teoria neurovascular se explica pela perda da inervação simpática que leva ao aumento do fluxo sanguíneo e a redução da resistência vascular dos pés dos pacientes com neuropatia periférica (Baker *et al.*, 2007; Nikolaos & Efstratios, 2013). Nos pacientes portadores de NC esse incremento do fluxo sanguíneo é ainda maior quando comparados aos com neuropatia isoladamente (Sohn *et al.*, 2009). Na teoria neurotraumática, a NC não seria precipitada por um único evento traumático, mas sim pelo trauma repetitivo na articulação insensível (Armstrong *et al.*, 1997). Na teoria óssea, haveria uma associação entre diabetes e osteoporose e que esta poderia contribuir para a NC (Sinacore *et al.*, 2008).

Todos esses fatores levariam a uma exacerbação da resposta inflamatória. A resposta inflamatória aguda é essencial no processo de cicatrização óssea e é mediada pelo aumento da expressão de citocinas pró inflamatórias (Divyateja *et al.*). As citocinas inflamatórias também estariam ativadas pela hiperglicemia devido a vários mecanismos, incluindo o aumento na produção de radicais livres, dos produtos avançados de glicosilação não enzimática e hiperlipidemia.

No pé insensível, a não imobilização pela falta de percepção da dor, manteria o processo inflamatório ativo, renovando e agravando o dano ósseo por osteólise contínua. Após alguns meses, quando a inflamação cede, a temperatura da pele volta ao normal, o que se constitui no melhor sinal clínico para permitir que o paciente retome a deambulação.

Portanto, os sinais clínicos mais importantes do PCA são edema e calor (Figura 2), num pé insensível ao exame, podendo o paciente referir ou não sintomas dolorosos (Armstrong *et al.*, 1997). Nas fases iniciais, são os únicos sinais presentes (Chantelau, 2005; Chantelau *et al.*, 2007); e quando a radiografia plana não revela danos ósseos, pode ser confundido com celulite, trombose venosa profunda e gota na fase aguda (Nielson e Armstrong, 2008). Nas fases tardias, quando a destruição óssea é visível ao exame radiológico plano (Figura 3), é comumente confundido com osteomielite (Rogers e Bevilacqua, 2008).



Figura 2 Pé de Charcot Agudo

O diagnóstico de PCA, portanto, deve ser baseado na clínica de edema, rubor e elevação da temperatura, em um pé insensível. A dificuldade em realizar o diagnóstico diferencial do PC, retarda-o em média 29 semanas, embora seja uma emergência médica, já que seu tratamento na fase inicial pode transformar sua história natural (Greenstein *et al.*, 2005).



Figura 3 Radiografia do Pé de Charcot agudo mostrando a erosão, coalescência dos ossos e o desarranjo articular do médio-pé.

O retardo no diagnóstico maior do que três meses afeta adversamente a qualidade de vida do paciente e o desfecho funcional da doença, por isso as pessoas portadoras de NC têm sua mobilidade e saúde diminuídas (Pakarinen *et al.*, 2009) além de uma pior qualidade de vida, incapacitação, aposentadoria e mortalidade

prematuros (Sochocki *et al.*, 2008; Pakarinen *et al.*, 2009; Sohn *et al.*, 2009; Van Baal *et al.*, 2010). Essa demora no diagnóstico faz com que 40% dos pacientes com PC apresentem úlcera já no momento do diagnóstico (Armstrong *et al.*, 1997).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em busca dos fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de NC que aparecem precocemente no paciente diabético seguindo os seguintes passos:

a. Pesquisa sistemática da literatura realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus e Lilacs utilizando as seguintes estratégias:

- i. PubMed: (((charcot[All Fields] AND neuroarthropathy[All Fields]) OR "Neuropathic arthropathy"[All Fields] OR "neuropathic osteoarthropathy"[All Fields] OR "Charcot joint"[All Fields] OR "charcot"[All Fields] OR "arthropathy, neurogenic"[MeSH Terms] OR "neurogenic arthropathy"[All Fields] OR ("neurogenic"[All Fields] AND "arthropathy"[All Fields]) OR "Charcot Neuroarthropathy"[TIAB])) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[TIAB])) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[TIAB] OR "risk factor"[TIAB] OR "etiology"[Subheading] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[All Fields])) AND (("foot"[MeSH Terms] OR "foot"[All Fields] OR "feet"[All Fields])) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR random*[TIAB] OR "randomized"[All fields] OR "retrospective studies"[MeSH Terms] OR "retrospective"[TIAB] OR "retrospective studies"[All Fields] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR ("longitudinal"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "longitudinal studies"[All Fields] OR "prospective"[All Fields] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[All Fields] OR cohort[TIAB] OR "case-control studies"[MeSH Terms] OR "case-control"[All Fields] OR "case-control studies"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR "control groups"[All Fields] OR control[TIAB] OR "cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR "cross-sectional"[All Fields] OR "clinical trial"[All Fields] OR "case-cohort" OR "case report"[All Fields])
- ii. Web of Science: (((charcot and neuroarthropathy)) OR ((charcot and (foot or feet))) OR ((arthropathy and neurogenic)) AND (diabetes) AND ((risk) OR (casuality) OR ("risk factors")))

- iii. Scopus: (((TITLE-ABS-KEY (charcot AND neuroarthropathy) OR TITLE-ABS-KEY (charcot AND (foot OR feet)) OR TITLE-ABS-KEY (arthropathy AND neurogenic)) AND (TITLE-ABS-KEY (diabetes))) AND (TITLE-ABS-KEY (risk) OR TITLE-ABS-KEY (casualty) OR TITLE-ABS-KEY ("risk factors"))) AND (TITLE-ABS-KEY (foot OR feet))
- iv. Lilacs: (((tw:(charcot AND neuroarthropathy)) OR (tw:(charcot AND neuroartropatia)) OR (tw:(charcot AND (foot OR feet))) OR (tw:(charcot AND (pe OR pie))) OR (tw:(arthropathy AND neurogenic)) OR (tw:(artropatia AND neurogenica))) AND (diabetes OR diabetis))

b. Foram pesquisados artigos em português, inglês e espanhol, que houvessem sido publicados de julho de 2005 a julho de 2015.

c. Seleção dos artigos:

- i. Em uma primeira fase, dois dos autores leram os títulos e os resumos de todos os artigos, de forma independente, avaliando primeiramente sua adequação ao tema e depois se preenchiam os critérios de elegibilidade.
 - 1. Para não afetar a seleção durante esta fase, os artigos foram avaliados apenas pelos títulos e resumos. Autores e local de publicação foram ocultados.
- ii. Os artigos duplicados foram identificados e excluídos.
- iii. Os artigos com informações insuficientes para definir se os critérios de elegibilidade são preenchidos foram excluídos.
- iv. Nos casos de discordância, um terceiro autor foi convocado.
- v. Na segunda fase de seleção, os artigos selecionados na primeira fase por se adequarem aos critérios de elegibilidade ou nos quais apenas o título e o resumo não foram o bastante para aprová-los ou descartá-los, foram lidos na íntegra para definir se participariam da RS. Aqueles que foram excluídos nessa etapa tiveram seu motivo de exclusão registrado, mencionado nos Resultados.

d. Critérios de elegibilidade utilizados

- i. De inclusão:

1. Estudos que identificassem ou propusessem fatores de risco para NC
 2. O estudo deveria ter sido publicado entre julho de 2005 e julho de 2015
 3. Idiomas: Português, Inglês ou Espanhol
 4. Deveriam incluir: ano de publicação e local de realização da pesquisa
 5. Tipo de pacientes: os estudos devem ter sido realizados com pacientes portadores de diabetes melito.
 6. Desenhos de estudos selecionados: Ensaio Clínico Randomizado, Estudos de Coorte Prospectivo, Estudos de Coorte Retrospectivo, Estudos de Caso-Controle e Estudo transversal, se na análise estatística houvessem sido feitas medidas de associação univariadas ou multivariadas.
- ii. De exclusão:
1. Não preencher os critérios de inclusão
- e. Extração dos dados:
- i. Dentre os estudos selecionados, foram extraídos os fatores de risco para NC no paciente diabético e em um segundo momento estes fatores foram classificados em “modificáveis ou não” e em “de aparecimento precoce ou não”.
 - ii. Foram considerados como fatores de risco de aparecimento precoce: aqueles que surgem em um período sobre o qual pode-se intervir, modificando o desfecho clínico da doença.
 - iii. Foram considerados fatores de risco modificáveis: fatores sobre os quais podemos influenciar, mudar, prevenir ou tratar, tais como, tabagismo, obesidade, sedentarismo, colesterol elevado, hipertensão arterial, diabetes melito, etilismo, neuropatia diabética, uso de medicamentos, úlcera de pé e trauma.
- f. Os fatores de riscos extraídos foram analisados de forma descritiva.

4 RESULTADOS

Inicialmente recuperamos 400 artigos, 118 no PubMed, 167 no Scopus, 99 no Web of Science e 16 no Lilacs. Foram retirados 138, pois estavam em duplicata, restando 262. Desses últimos, o título e o resumo de todos foram lidos por dois pesquisadores de forma independente e excluídos os que não se adequavam ao tema, seja por abordarem diagnóstico, tratamento, prognóstico ou por não contemplarem a busca por fatores de risco para NC, num total de 227, restando 35. Nesta fase, também foram excluídos aqueles em que era possível identificar o não preenchimento dos critérios de elegibilidade apenas através do título e resumo, totalizando 9 artigos (3 relatos de caso, 1 ensaio iconográfico e 5 revisões da literatura não sistemáticas). Foram selecionados então, 26 trabalhos para realização de leitura na íntegra. Porém, não foi obtido o acesso na íntegra de 5 artigos, motivando a solicitação destes através de contato com os autores. Entretanto, não obtivemos resposta dos mesmos, determinando a exclusão destes. Dos 21 trabalhos restantes, após leitura completa, 8 foram excluídos (3 não se adequavam ao tema, 1 revisão da literatura não sistemática, 2 capítulos de livro, 1 análise exploratória utilizando mineração de dados e 1 em língua alemã). Desse modo, a seleção final contemplou 13 artigos (Fluxograma 1). Os resultados apresentados por cada base de dados encontram-se na Tabela 1.

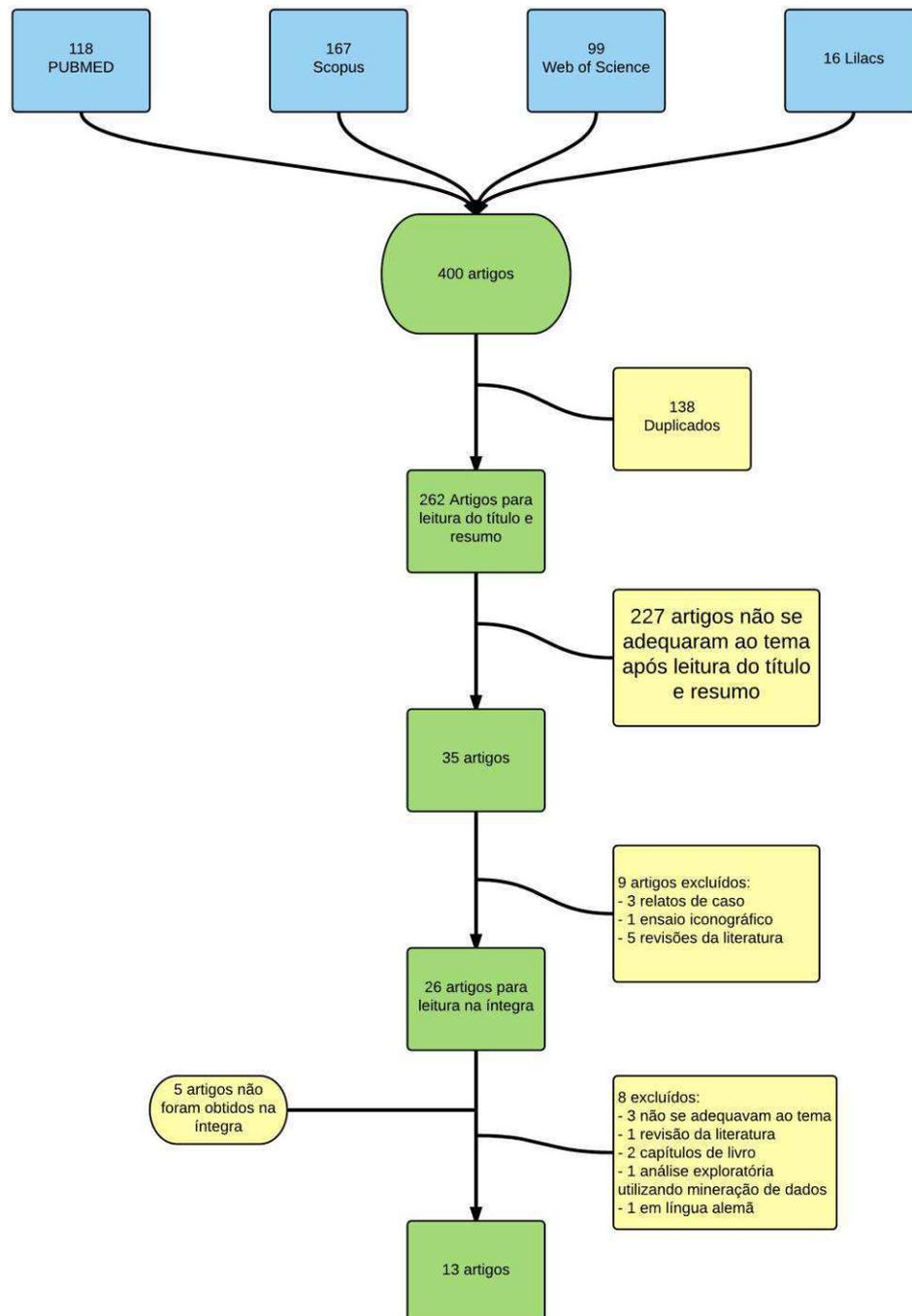
Tabela 1. Bases de dados pesquisadas, estratégia de busca e resultados. - 2015

Base de Dados	Estratégia de Busca	Resultados	Duplicados	Seleção na 1ª fase	Seleção final
PUBMED	(((charcot[All Fields] AND neuroarthropathy[All Fields]) OR "Neuropathic arthropathy"[All Fields] OR "neuropathic osteoarthropathy"[All Fields] OR "Charcot joint"[All Fields] OR "charcot"[All Fields] OR "arthropathy, neurogenic"[MeSH Terms] OR "neurogenic arthropathy"[All Fields] OR ("neurogenic"[All Fields] AND "arthropathy"[All Fields]) OR "Charcot Neuroarthropathy"[TIAB])) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes"[TIAB]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[TIAB] OR "risk factor"[TIAB] OR "etiology"[Subheading] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[All Fields])) AND (("foot"[MeSH Terms] OR "foot"[All Fields] OR "feet"[All Fields])) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random	118		17	11

	allocation"[All Fields] OR random*[TIAB] OR "randomized"[All fields] OR "retrospective studies"[MeSH Terms] OR "retrospective"[TIAB] OR "retrospective studies"[All Fields] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR ("longitudinal"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "longitudinal studies"[All Fields] OR "prospective"[All Fields] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[All Fields] OR cohort[TIAB] OR "case-control studies"[MeSH Terms] OR "case-control"[All Fields] OR "case-control studies"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR "control groups"[All Fields] OR control[TIAB] OR "cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR "cross-sectional"[All Fields] OR "clinical trial"[All Fields] OR "case-cohort" OR "case report"[All Fields])				
SCOPUS	(((TITLE-ABS-KEY (charcot AND neuroarthropathy) OR TITLE-ABS-KEY (charcot AND (foot OR feet)) OR TITLE-ABS-KEY (arthropathy AND neurogenic)) AND (TITLE-ABS-KEY (diabetes))) AND (TITLE-ABS-KEY (risk) OR TITLE-ABS-KEY (casualty) OR TITLE-ABS-KEY ("risk factors"))) AND (TITLE-ABS-KEY (foot OR feet))	167	55	7	1
WEB OF SCIENCE	((charcot and neuroarthropathy)) OR ((charcot and (foot or feet))) OR ((arthropathy and neurogenic)) AND (diabetes) AND ((risk) OR (casualty) OR ("risk factors"))	99	77	2	1
LILACS	((tw:(charcot AND neuroarthropathy)) OR (tw:(charcot AND neuroartropatia)) OR (tw:(charcot AND (foot OR feet))) OR (tw:(charcot AND (pe OR pie))) OR (tw:(arthropathy AND neurogenic)) OR (tw:(artropatia AND neurogenica))) AND (diabetes OR diabetis))	16	6	0	0
TOTAL		400	138	26	13

Encontramos sete estudos de caso-controle, dois estudos transversais, três coortes não concorrentes e um coorte prospectivo. O ano de publicação variou de 2007 a 2015, um foi realizado no Canadá (Mcintyre *et al.*, 2007), outro no Reino Unido (Baker *et al.*, 2007), quatro nos EUA (Stuck *et al.*, 2008; Yoho *et al.*, 2009; Mcewen *et al.*, 2013; Ross, Mendicino, & Catanzariti 2013), um na Itália (Pitocco *et al.*, 2009), dois no Brasil (Rangel *et al.*, 2012; Nóbrega *et al.*, 2015), um na Dinamarca (Christensen *et al.*, 2010), um na Polônia (Korzon-Burakowska *et al.*, 2012), outro no Paquistão (Younis *et al.*, 2015) e um na Bélgica (Garcia Barrado, Kuypers & Matricali,

2015). Todos publicados em língua inglesa. Sete utilizaram testes multivariados de regressão logística (Nóbrega *et al.*, 2015; Mcewen *et al.*, 2013; Ross, Mendicino, & Catanzariti, A. R., 2013; Rangel *et al.*, 2012; Korzon-Burakowska *et al.*, 2012; Pitocco *et al.*, 2009; Mcintyre *et al.*, 2007) e três utilizaram testes univariados (Nóbrega *et al.*, 2015; Ross, Mendicino, & Catanzariti, 2013; Mcintyre *et al.*, 2007).



Fluxograma 1 Processo de seleção dos artigos da RS

Na tabela 2, estão: autor, ano, local de realização do estudo, veículo de publicação, língua, desenho do estudo, número de casos de NC encontrados em cada estudo, população total que participou do estudo e caracterização da análise (se univariada ou multivariada).

Na Tabela 3 estão os fatores de risco e seus respectivos valores de significância, OR/RR/ X^2 e seus intervalos de confiança. Dentre as características demográficas, as etnias brancos não-hispânicos e aborígenes tiveram maior risco do que a população em geral (Mcintyre *et al.*, 2007; Mcewen *et al.*, 2013), assim como a população masculina revelou uma maior incidência de PC (Mcewen *et al.*, 2013). Foram associados ao PC: a duração do diabetes; isolamento social; úlcera de pé prévia; obesidade isoladamente ou acompanhada de neuropatia; níveis elevados de HbA1c, refletindo um mau controle glicêmico; uso crônico de altas doses de corticóides; aumento da resposta máxima da hiperemia vascular; insuficiência renal; artrite reumatóide, anemia carencial; uso de insulina; presença de complicações micro e macrovasculares. Quanto aos aspectos genéticos, a falta dos genótipos CC e TT [frequência dos alelos C (no gene G1181C) e T (no gene T245G)], e a presença dos polimorfismos 1181G > C e 950T > C no gene da osteoprotegerina são mais prevalentes na população com NC. Como fator de proteção, encontraram a doença arterial periférica.

Quanto ao fator de risco idade, a maioria dos trabalhos não mostrou relação com a NC, entretanto, Stuck (2008) demonstrou um aumento da incidência de NC na faixa etária dos 55 aos 64 anos, ao passo que Nóbrega (2015) achou em sua análise uma maior incidência na população com <55 anos.

Dentre os fatores de risco encontrados, destacam-se aqueles classificados como modificáveis, pois é sobre eles que devemos concentrar as atividades de prevenção. A citar: isolamento social, úlcera de pé prévia, obesidade, níveis elevados de HbA1c, neuropatia diabética, uso crônico de altas doses de corticóides, insuficiência renal e anemia carencial. Desses, considera-se de aparecimento precoce: isolamento social, obesidade, níveis elevados de HbA1c, uso crônico de altas doses de corticóide e anemia carencial.

Tabela 2. Artigos recuperados e avaliados na pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados Scopus, PUBMED, Web os Science e Lilacs para os fatores de risco de NC - 2015

Autor	Garcia Barrado 2015	Nóbrega 2015	Younis 2015	McEwen 2013	Ross 2013	Rangel 2012	Korzon-Burakowska 2012	Christensen 2010	Pitocco 2009	Yoho 2009	Stuck 2008	Baker 2007	McIntyre 2007
Local de Realização do estudo	Bélgica	Brasil	Paquistão	EUA	EUA	Brasil	Polônia	Dinamarca	Itália	EUA	EUA	Reino Unido	Canada
Veículo de Publicação	Clinical Transplantation	Archives of Endocrinology and Metabolism	BMC Endocrine Disorders	J Diabetes Complications	The Journal of Foot & Ankle Surgery	Transplantation	Diabetic Medicine	Clinical physiology and functional imaging	Diabetes Care	Journal of the American Podiatric Medical Association	The American journal of medicine	Diabetes Care	Foot & ankle International
Língua	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês
Desenho do estudo	Coorte não concorrente	Caso-controle	Transversal	Transversal/ Inquerito Ou de prevalência	Caso-controle	Coorte não concorrente	Caso-controle	Caso - controle	Caso-controle	Caso - controle	Coorte não-concorrente	Caso-controle	Coorte
Nº de casos	9	47	8	55	20	6	54	24	59	13	652	13	18
População Estudada	100	235	1931	6992	49	130	184	49	203	41	561.597	33	127
Análise Univariada	Na	Sim	Na	Na	Sim	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Sim
Análise Multivariada	Na	Sim	Na	Sim	Sim	Sim	Sim	Na	Sim	Na	Na	Na	Sim

Na = Não avaliado

Tabela 3. Fatores de risco para a neuroartropatia de Charcot recuperados e avaliados na pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados PUBMED, Scopus, Web of Science e Lilacs – 2015

Autor / Ano	Fatores de risco Procurados	Fatores de risco encontrados	P	OR / RR	IC
Garcia Barrado / 2015	sexo, IMC (pré-transplante, três meses após o transplante, e um ano após o transplante), idade no momento do diagnóstico de Diabetes, presença de retinopatia, duração e tipo de terapia de substituição da função renal anterior, idade de transplante, número de episódios de rejeição aguda tratados, sucesso do transplante, valores séricos de HbA1c, creatinina, cálcio e fosfato (pré-transplante, três meses após o transplante, e um ano após o transplante), terapia imunossupressora de manutenção (esteróides, ciclosporina, tacrolimus, micofenolatomofetil [MMF], e azatioprina), dose cumulativa de corticosteróides em três, seis e 12 meses pós-transplante.	HbA1c média pré-transplante Alta dose cumulativa de corticosteroide em 6m pós-transplante Alta dose cumulativa de corticosteroide em 1 ano pós-transplante	0,021 <0,0001 <0,0001	Na Na Na	Na Na Na
Rangel / 2012	Idade, sexo, raça, tempo de tratamento dialítico, tempo de diabetes, hiperparatireoidismo pós-transplante, rejeição renal aguda, dose total de glicocorticóides durante os primeiros 6 meses após transplante (sem pulso de metilprednisolona), dose total de glicocorticóide durante os primeiros 6 meses após transplante ajustada pelo peso (sem pulso de metilprednisolona), dose total de glicocorticóides durante os primeiros 6 meses após transplante (com pulso de metilprednisolona), dose total de glicocorticóide durante os primeiros 6 meses após transplante ajustada pelo peso (com pulso de metilprednisolona)	Dose total de glicocorticóides durante os primeiros 6 meses após transplante (com pulso de metilprednisolona) Dose total de glicocorticóide durante os primeiros 6 meses após transplante ajustada pelo peso (com pulso de metilprednisolona)	<0,0001 0,001		0.001 a 0.004 -0.45 a -0.12

Na = Não avaliado

Korzon-Burakowska / 2012	Idade, peso, altura, IMC, duração do diabetes, níveis de HbA1c, PCR, Polimorfismos 6890A > C, 1217C > T, 950T > C, 245T > G e 1181G > C.	Polimorfismo 1181G > C dos pacientes com NC em relação ao controle	0,028	7,12	Na
		Polimorfismo 950T > C dos pacientes com NC em relação ao controle	0,004	11,22	Na
		Polimorfismo 1217C > T dos pacientes com NC em relação aos pacientes com neuropatia mas sem NC	0,797	0,07	Na
		Polimorfismo 245T > G dos pacientes com NC em relação aos pacientes com neuropatia mas sem NC	0,8	0,066	Na
Christensen / 2010	Idade, sexo, duração da diabetes, tipo de diabetes, Densidade Mineral Óssea	NS	0,08 – 0,63	Na	Na
Yoho / 2009	Idade, sexo, níveis séricos de vitamina D	NS	0,509	3,308	-2,38 a 10,52
Stuck / 2008	Idade, sexo, raça, estado civil, IMC, duração do diabetes, HbA1c, neuropatia, insuficiência renal, artrite reumatóide, Anemia por deficiência	Obesidade	Na	1,58	1,52 - 2,19
		Obesidade + Neuropatia	Na	13,9	9,5 - 20,5
		Idade de 55-64	0,002	1,365	1.126-1.656
		Duração do diabetes > 6 anos	0,023	1,26	1.033-1.537
		HbA1c \geq 7%	0,014	1,334	1.060-1.680
		Insuficiência renal	< 0,001	2,092	1.138-3.189
		Artrite Reumatóide	0,014	1,905	1.499-2.158
McIntyre / 2007	Etnia Aborígene	Etnia Aborígene	0,01	Na	Na
McEwen / 2013	Idade, sexo, raça/etnia, escolaridade, renda, tabagismo, tipo de diabetes, duração da diabetes, uso de insulina, HbA1c, IMC, pressão sistólica e diastólica, LDL, triglicérides, história de complicações microvasculares e história de complicações macrovasculares.	Sexo masculino	0,0268	-	-
		Etnia brancos não-hispânicos (análise bivariada)	<0,0001	-	-
		Maior duração DM	<0,0001	-	-
		Uso de insulina	<0,0001	-	-
		IMC (análise bivariada)	0,0085	-	-
		Complicações microvasculares	<0,0001	-	-
		Complicações microvasculares	0,0001	-	-
		Etnia brancos não-hispânicos (análise multivariada)	<0,001	0,21	(0,10 - 0,46)
		IMC (análise multivariada)	<0,001	1,06	(1,03 - 1,09)
		Maior duração DM (análise multivariada)	<0,001	1,03	(1,02 - 1,05)
		Complicações microvasculares (análise multivariada)	<0,001	3,62	(1,92 - 6,82)
Complicações macrovasculares (análise multivariada)	0,03	1,87	(1,07 - 3,27)		

Na = Não avaliado

Pitocco / 2009	Peso, ausência dos genótipos CC/TT, HbA1c, Duração Diabetes, Circunferência abdominal, Idade, Sexo, Colesterol total, LDL, HDL, Triglicerídeos	Peso Ausência dos genótipos CC e TT	0,001 Genótipo CC: P = 0,015 Genótipo TT: P = 0,002	1,07 Genótipo CC:0,17 Genótipo TT:0,06	(1,03-1,12) Genótipo CC: (0,04-0,71) Genótipo TT: (0,01-0,36)
Nóbrega / 2015	Sexo, Etnia, Escolaridade, Isolamento social, Hipertensão, Úlcera de pé prévia, IMC, Doença arterial periférica, Neuropatia periférica	Isolamento social Úlcera de pé prévia Idade <55 anos Doença arterial periférica (fator protetor)	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	4,50 - 4,38 0,14	(1,38-14,67) - (1,72-11,18) (0,04-0,51)
Younis / 2015	Idade, sexo, duração da diabetes, controle do nível de glicose no sangue e neuropatia	Duração da diabetes Neuropatia HbA1C	0,036 0,045 0,003	($\chi^2 = 4,37$) ($\chi^2 = 4,017$)($\chi^2 = 9,081$)	Na
Ross / 2013	IMC, Idade, uso de insulina (Diabetes tipo 1), doença arterial periférica	Uso de insulina (Diabetes tipo 1)	<0.05	3.90	(1,08-14,13)
Baker / 2007	Desnervação simpática, Resposta máxima da hiperemia vascular (MMH)	Hiperemia no PC bilateral Hiperemia no PC unilateral	<0,001 <0,01	Na	Na

Na = Não avaliado

5 DISCUSSÃO

Neste trabalho, diversos fatores de risco foram encontrados: alguns reforçam o que a literatura clássica trás sobre o tema, outros se contrapõem, outros são pouco abordados.

Os fatores de risco: duração da diabetes (Stuck *et al.*, 2008; Mcewen *et al.*, 2013; Younis *et al.*, 2015), úlcera de pé prévia (Nóbrega *et al.*, 2015), uso de insulina (Mcewen *et al.*, 2013; Ross, Mendicino, & Catanzariti, 2013), neuropatia (Younis *et al.*, 2015) e níveis elevados de HbA1c (Stuck *et al.*, 2008; Garcia Barrado, Kuypers e Matricali, 2015; Younis *et al.*, 2015); bastante relatados na literatura, refletem uma má assistência ao paciente portador de diabetes melito, são passíveis de intervenção através de uma terapêutica otimizada, aumento do acesso à assistência médica e educação do paciente.

Observou-se que as características sociodemográficas podem influenciar na incidência do PC, sendo mais comuns nos brancos não-hispânicos (Mcewen *et al.*, 2013) e na população aborígine (Mcintyre *et al.*, 2007), embora Rangel (2012) e Stuck (2008) não tenham encontrado diferença estatisticamente significativa entre as raças/etnias em seus trabalhos. Vale ainda ressaltar, que em relação à população aborígine, o próprio autor do trabalho questiona essa associação, levantando a hipótese que o PC seria mais prevalente nesta etnia, devido à falta de conhecimento sobre sua condição e cuidados necessários, à difícil condição social e menor frequência de assistência domiciliar característicos desta população (Mcintyre *et al.*, 2007).

Dois trabalhos demonstraram que o uso crônico de altas doses de glicocorticóides aumenta a incidência de NC na população diabética, em especial nos submetidos a transplante simultâneo de rim e pâncreas (Rangel *et al.*, 2012; Garcia Barrado, Kuypers e Matricali, 2015). Desse modo, otimizar o manejo da imunossupressão nessa população, com o uso de poupadores de corticóides e imunossupressores biológicos, deve ser buscado.

Em relação à teoria óssea, que busca explicar parte da fisiopatologia da NC, alguns trabalhos buscaram marcadores de osteoporose, possivelmente associada ao PC. Yoho (2009) procurou mensurar os níveis séricos da vitamina D, tendo em conta sua importância no metabolismo ósseo, em pacientes diabéticos com e sem PC e em indivíduos sem diabetes melito. Embora os níveis de vitamina D

estivessem diminuídos na população diabética em comparação com a população geral, não houve diferença estatística entre a população diabética com e sem PC (Yoho *et al.*, 2009). Christensen (2010) pesquisou a densidade mineral óssea (DMO) em pacientes diabéticos com e sem PC. Não houve diferenças nos valores de DMO na coluna vertebral e quadril entre os grupos, nem da DMO do calcâneo entre os grupos, exceto uma DMO do calcâneo significativamente menor no pé afetado do que no pé saudável nos pacientes com Charcot crônico. Por outro lado, houve um aumento da renovação óssea no grupo com o PCA, que não foi encontrada nos outros grupos de pacientes. Isto sugere que o pé de Charcot é um fenômeno local, com pouco efeito sobre o esqueleto em geral (Christensen *et al.*, 2010).

Nesta revisão, vários autores apontaram a obesidade como um fator de risco para NC (Stuck *et al.*, 2008; Pitocco *et al.*, 2009; Mcewen *et al.*, 2013), corroborando com os dados da literatura. Todavia, dois trabalhos não demonstraram relação entre o IMC dos diabéticos e o desenvolvimento da NC (Korzon-Burakowska *et al.*, 2012; Nóbrega *et al.*, 2015). A diferente prevalência de obesidade nas populações dos estudos, 50% na população estudada por Stuck (2008) e 21% na população estudada por Nóbrega (2015).

Quanto aos aspectos genéticos, Korzon-Burakowska e Pitocco demonstraram que a presença dos polimorfismos no gene da osteoprotegerina: 1181G > C e 950T > C (Korzon-Burakowska *et al.*, 2012), e a falta dos genótipos CC no gene G1181C e TT no gene T245G (Pitocco *et al.*, 2009), têm uma associação significativa com NC. A diferença entre a alta prevalência de neuropatia diabética em comparação com a baixa prevalência de PC e as diferentes características clínicas das doenças parece apoiar a hipótese de um papel insuficiente da neuropatia diabética na patogênese do PC, com o provável envolvimento de outros fatores, como fatores genéticos (Pitocco *et al.*, 2009).

Nóbrega (2015) descreveu também como um fator de risco o isolamento social, definido da seguinte forma: os pacientes que realizaram sua primeira visita sem escolta foram encaminhados para o serviço social local, que contactou familiares para informá-los sobre a necessidade de uma escolta; se os pacientes realizaram a segunda visita também sem escolta, eram considerados como socialmente isolados. Esse fator foi o de maior associação com o PC no estudo (Nóbrega *et al.*, 2015), reafirmando a importância da assistência médica e de cuidados domiciliares por familiares na prevenção de complicações do Diabetes, em especial o PC.

Baker (2007) aponta em seu estudo o aumento da resposta máxima da hiperemia vascular como um fator relativamente preservado nos pacientes com NC, em detrimento do paciente com neuropatia diabética, porém, sem NC. A preservação do aumento da resposta máxima da hiperemia vascular na NC está de acordo com a hiperemia envolvida nessa complicação. Em contraste, nos pacientes com neuropatia diabética sem NC, a resposta hiperêmica com valores inferiores pode ser protetora. Inflamação prolongada em combinação com neuropeptídeos que podem conduzir à perfusão óssea hiperêmica irrestrita e prolongada, contribuem para a dissolução do osso na NC. O achado da preservação do aumento da resposta máxima da hiperemia vascular tanto no membro afetado quanto no não afetado daqueles com NC sugere que esta anormalidade é preexistente (Baker *et al.*, 2007).

Dos fatores pesquisados, curiosamente, a doença arterial periférica apresentou-se não como um fator de risco, mas como protetor (Nóbrega *et al.*, 2015). A perda da inervação simpática leva a um aumento do fluxo de sangue e diminuição da resistência vascular nos pés de doentes com neuropatia periférica (Jeffcoate, 2004; Sohn *et al.*, 2009); nos pacientes com PC, este aumento do fluxo de sangue é ainda maior quando comparado com aqueles com neuropatia apenas. A doença arterial periférica pode agir dificultando o aumento desse fluxo, justificando sua atuação como fator protetor (Sohn *et al.*, 2009; Christensen *et al.*, 2011).

6 CONCLUSÃO

Este estudo analisou a presença de possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do PC, com o objetivo de apontar os fatores de risco modificáveis, com destaque para os de aparecimento precoce, pois são sobre eles que devemos concentrar as atividades de prevenção. Dentre os fatores de risco encontrados, os classificados como modificáveis foram: isolamento social, úlcera de pé prévia, obesidade, níveis elevados de HbA1c, neuropatia diabética, uso de altas doses de corticóides de forma prolongada, insuficiência renal e anemia carencial. Desses, considera-se de aparecimento precoce o isolamento social, a obesidade, níveis elevados de HbA1c, o uso crônico de altas doses de corticóide e a anemia carencial. O conhecimento desses últimos já pode implicar em uma abordagem clínica preventiva mais eficiente da NC. Entretanto, se fazem necessárias maiores investigações para validar, refutar ou ampliar as percepções e abordagens sobre fatores de riscos modificáveis para PC, contribuindo para a redução da lacuna entre ciência e prática.

7 ANEXOS

Anexo 1 - Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título / Autor: _____

Ano: _____

1. O estudo identifica ou propõe fatores de risco para NC?

SIM () NÃO ()

2. Idioma do estudo:

PORTUGUÊS () INGLÊS () ESPANHOL () OUTRO, _____

3. O estudo inclui ano e local de publicação? Se sim, transcreva-os abaixo

SIM, _____ NÃO ()

4. Os pacientes do estudo eram portadores de diabetes?

SIM () NÃO ()

5. Qual o desenho do estudo?

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO () ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO (

) ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO () ESTUDOS DE CASO-

CONTROLE ()

ESTUDO TRANSVERSAL () OUTRO, _____

6. Foi utilizada análise estatística? Se sim, especificar abaixo.

SIM, _____ NÃO ()

Anexo 2 - Formulário para coleta de dados dos estudos
INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência: _____

1. Quais os fatores de risco procurados pelo estudo?

2. Quais os fatores de risco encontrados? (colocar entre parêntesis o RR, OR ou X^2 , bem como o “p” e o IC, se presentes no estudo)

3. Algum(uns) deles é(são) considerado(s) modificável(eis)? Se sim, elencar abaixo.

4. Dentre os citados acima, algum é classificado como de aparecimento precoce? Se sim, elencar abaixo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG, D. G. et al. The Natural History of Acute Charcot's Arthropathy in a Diabetic Foot Specialty Clinic. **Diabetic Medicine**, v. 14, n. 5, p. 357-363, 1997. ISSN 1096-9136.

BAKER, N. et al. Microvascular and C-fiber function in diabetic charcot neuroarthropathy and diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes Care**, v. 30, n. 12, p. 3077-9, Dec 2007. ISSN 0149-5992.

BOULTON, A. J. M. et al. The global burden of diabetic foot disease. **The Lancet**, v. 366, n. 9498, p. 1719-1724, 2005 ISSN 0140-6736.

BRUCE, D. G.; DAVIS, W. A.; DAVIS, T. M. E. Longitudinal Predictors of Reduced Mobility and Physical Disability in Patients With Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 28, n. 10, p. 2441-2447, 2005.

CHANTELAU, E. The perils of procrastination: effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 12, p. 1707-1712, 2005. ISSN 1464-5491.

CHANTELAU, E. et al. "Silent" bone stress injuries in the feet of diabetic patients with polyneuropathy: a report on 12 cases. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 127, n. 3, p. 171-177, 2007/04/01 2007. ISSN 0936-8051.

CHARCOT, J. M. Sur quelques arthropathies qui paraissent dépendre d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. Arch Physiol Norm Pathol. 1: 161-78 p. 1868.

CHRISTENSEN, T. M. et al. Bone mineral density in diabetes mellitus patients with and without a Charcot foot. In: (Ed.). **Clin Physiol Funct Imaging**. England, v.30, 2010. p.130-4. ISBN 1475-097X (Electronic) 1475-0961 (Linking).

_____. Sympathetic neuropathy in diabetes mellitus patients does not elicit Charcot osteoarthropathy. **J Diabetes Complications**, v. 25, n. 5, p. 320-4, Sep-Oct 2011. ISSN 1056-8727.

DIVYATEJA, H. et al. Local and systemic concentrations of pro-inflammatory cytokines, osteoprotegerin, sRANKL and bone turnover markers in acute Charcot foot and in controls. **DIABETOLOGIA**, v. 54, p. S11-S12, ISSN 0012-186X.

FABRIN, J.; LARSEN, K.; HOLSTEIN, P. E. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. **Diabetes Care**, v. 23, n. 6, p. 796-800, 2000.

FRYKBERG, R. G.; BELCZYK, R. Epidemiology of the Charcot foot. In: (Ed.). **Clin Podiatr Med Surg**. United States, v.25, 2008. p.17-28, v. ISBN 0891-8422 (Print) 0891-8422 (Linking).

GAME, F. L. et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. **Diabetologia**, v. 55, n. 1, p. 32-35, 2012/01/01 2012. ISSN 0012-186X.

GARCIA BARRADO, F.; KUYPERS, D. R.; MATRICALI, G. A. Charcot neuroarthropathy after simultaneous pancreas-kidney transplantation: risk factors, prevalence, and outcome. **Clin Transplant**, v. 29, n. 8, p. 712-9, Aug 2015. ISSN 0902-0063.

GREENSTEIN, A. et al. **Acute neuropathic joint disease: a medical emergency?** Diabetes Care. 28: 2962+ p. 2005.

GU, K.; COWIE, C. C.; HARRIS, M. I. Mortality in Adults With and Without Diabetes in a National Cohort of the U.S. Population, 1971–1993. **Diabetes Care**, v. 21, n. 7, p. 1138-1145, 1998.

JEFFCOATE, W. **The definition of acute Charcot foot**. The Diabetic Foot. 7: 178+ p. 2004.

JEFFCOATE, W. J.; GAME, F.; CAVANAGH, P. R. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. **Lancet**, v. 366, n. 9502, p. 2058-2061, 2005.

MITCHEL, J. K.; **On a new practice in acute and chronic rheumatism**. Am J Med Sci. 8: 55-64, 1831.

KORZON-BURAKOWSKA, A. et al. Osteoprotegerin gene polymorphism in diabetic Charcot neuroarthropathy. **Diabet Med**, v. 29, n. 6, p. 771-5, Jun 2012. ISSN 1464-5491 (Electronic) 0742-3071 (Linking).

LAVERY, L. A. et al. Diabetic Foot Syndrome: Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1435-1438, 2003.

LEUNG, H. B.; HO, Y. C.; WONG, W. C. Charcot foot in a Hong Kong Chinese diabetic population. **Hong Kong Med J**, v. 15, n. 3, p. 191-5, Jun 2009. ISSN 1024-2708 (Print) 1024-2708 (Linking).

MCEWEN, L. N. et al. Prevalence and risk factors for diabetes-related foot complications in Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD). **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 27, n. 6, p. 588-592, 2013.

MCINTYRE, I. et al. Foot and ankle problems of Aboriginal and non-Aboriginal diabetic patients with end-stage renal disease. In: (Ed.). **Foot Ankle Int**. United States, v.28, 2007. p.674-86. ISBN 1071-1007 (Print) 1071-1007 (Linking).

NABARRO, J. D. N. Diabetes in the United Kingdom: a Personal Series. **Diabetic Medicine**, v. 8, n. 1, p. 59-68, 1991. ISSN 1464-5491.

NATHAN, D. M. **Long-term complications of diabetes mellitus**. Medical progress. Massachusetts: Massachusetts Medical Society. 328: 1676-1685 p. 1993.

NIELSON, D. L.; ARMSTRONG, D. G. The Natural History of Charcot's Neuroarthropathy. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 25, n. 1, p. 53-62, 1// 2008. ISSN 0891-8422.

NIKOLAOS, P.; EFSTRATIOS, M. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. **Diabetic Foot & Ankle**, v. 4, n. 0, p. 1, 2013. ISSN 2000625X.

NÓBREGA, M. B. et al. Risk factors for Charcot foot. **Arch Endocrinol Metab**, v. 59, n. 3, p. 226-30, Jun 2015. ISSN 2359-3997.

PAKARINEN, T. K. et al. Long-term outcome and quality of life in patients with Charcot foot. In: (Ed.). **Foot Ankle Surg**. France, v.15, 2009. p.187-91. ISBN 1460-9584 (Electronic) 1268-7731 (Linking).

PAPANAS, N.; MALTEZOS, E. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. **Diabetic Foot and Ankle**, v. 4, p. 1-5, 2013.

PETROVA, N. L.; FOSTER, A. V. M.; EDMONDS, M. E. Difference in Presentation of Charcot Osteoarthropathy in Type 1 Compared With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1235-1236, 2004.

PITOCCO, D. et al. Association Between Osteoprotegerin G1181C and T245G Polymorphisms and Diabetic Charcot Neuroarthropathy. **Diabetes Care**, v. 32, n. 9, p. 1694-1697, Sep 2009. ISSN 0149-5992.

RAJBHANDARI, S. et al. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 45, n. 8, p. 1085-1096, 2002/08/01 2002. ISSN 0012-186X..

RANGEL, E. B. et al. Charcot neuroarthropathy after simultaneous pancreas-kidney transplant. **Transplantation**, v. 94, n. 6, p. 642-5, Sep 27 2012. ISSN 0041-1337.

ROGERS, L. C.; BEVILACQUA, N. J. The Diagnosis of Charcot Foot. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 25, n. 1, p. 43-51, 1// 2008. ISSN 0891-8422.

ROGERS, L. C. et al. The Charcot Foot in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 9 %U <http://care.diabetesjournals.org/content/34/9/2123.abstract>, p. 2123-2129, 2011.

ROSS, A. J.; MENDICINO, R. W.; CATANZARITI, A. R. Role of Body Mass Index in Acute Charcot Neuroarthropathy. **The Journal of Foot and Ankle Surgery**, v. 52, n. 1, p. 6-8, 1// 2013. ISSN 1067-2516.

_____. Role of body mass index in acute charcot neuroarthropathy. **J Foot Ankle Surg**, v. 52, n. 1, p. 6-8, Jan-Feb 2013. ISSN 1067-2516.

SINACORE, D. R. et al. Inflammatory Osteolysis in Diabetic Neuropathic (Charcot) Arthropathies of the Foot. **Physical Therapy**, v. 88, n. 11, p. 1399-1407, 2008. ISSN 00319023.

_____. Inflammatory osteolysis in diabetic neuropathic (charcot) arthropathies of the foot. **Phys Ther**, v. 88, n. 11, p. 1399-407, Nov 2008. ISSN 0031-9023.

SOCHOCKI, M. P. et al. Health related quality of life in patients with Charcot arthropathy of the foot and ankle. In: (Ed.). **Foot Ankle Surg**. France, v.14, 2008. p.11-5. ISBN 1460-9584 (Electronic) 1268-7731 (Linking).

SOHN, M.-W. et al. Mortality Risk of Charcot Arthropathy Compared With That of Diabetic Foot Ulcer and Diabetes Alone. **Diabetes Care**, v. 32, n. 5 %U <http://care.diabetesjournals.org/content/32/5/816.abstract>, p. 816-821, 2009.

_____. Lower-extremity amputation risk after charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. **Diabetes Care**, v. 33, n. 1, p. 98-100, Jan 2010. ISSN 0149-5992.

STUCK, R. M. et al. Charcot Arthropathy Risk Elevation in the Obese Diabetic Population. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 11, p. 1008-1014, 11// 2008. ISSN 0002-9343.

_____. Charcot arthropathy risk elevation in the obese diabetic population. In: (Ed.). **Am J Med**. United States, v.121, 2008. p.1008-14. ISBN 1555-7162 (Electronic) 0002-9343 (Linking).

VAN BAAL, J. et al. Mortality associated with acute Charcot foot and neuropathic foot ulceration. In: (Ed.). **Diabetes Care**. United States, v.33, 2010. p.1086-9. ISBN 1935-5548 (Electronic)

0149-5992 (Linking).

VAN DIEREN, S. et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 17, p. S3-S8, May 2010. ISSN 1741-8267. Disponível em: <<Go to ISI>://000279114900002 >.

VIENS, N. A. et al. Case report: Neuropathic arthropathy of the hip as a sequela of undiagnosed tertiary syphilis. **Clin Orthop Relat Res**, v. 468, n. 11, p. 3126-31, Nov 2010. ISSN 0009-921x.

WR, J. **Neuritic manifestations in diabetes mellitus**. Arch Inter Med. 57: 307-58 p. 1936.

YOHO, R. M. et al. A comparison of vitamin D levels in nondiabetic and diabetic patient populations. In: (Ed.). **J Am Podiatr Med Assoc**. United States, v.99, 2009. p.35-41. ISBN 8750-7315 (Print) 1930-8264 (Linking).

YOUNIS, B. B. et al. Charcot osteoarthropathy in type 2 diabetes persons presenting to specialist diabetes clinic at a tertiary care hospital. **BMC Endocr Disord**, v. 15, p. 28, 2015. ISSN 1472-6823.

