

## **Análise dos métodos de diagnóstico da doença arterial obstrutiva periférica nos pacientes com *Diabetes mellitus***

Analysis of diagnostic methods for peripheral arterial disease in patients with *Diabetes mellitus*

Análisis de los métodos de diagnóstico de la enfermedad arterial periférica obstructiva en pacientes con *Diabetes mellitus*

Recebido: 31/03/2023 | Revisado: 11/04/2023 | Aceitado: 12/04/2023 | Publicado: 17/04/2023

### **Breno Vítor Rodrigues Coqueiro Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6286-9607>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [brenovitorsantana@gmail.com](mailto:brenovitorsantana@gmail.com)

### **Isabella Pires Gomes Mendes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3486-7908>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [isabellapiresmendes@gmail.com](mailto:isabellapiresmendes@gmail.com)

### **Francisco Nogueira do Rego Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6633-1425>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [nogueirarego@ufpi.edu.br](mailto:nogueirarego@ufpi.edu.br)

### **Gabriel Lima Verde Moura da Costa e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4258>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [gabriel.lvmcs@gmail.com](mailto:gabriel.lvmcs@gmail.com)

### **Jocsam Henrique Gomes de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7089-524X>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [jocsamphb@ufpi.edu.br](mailto:jocsamphb@ufpi.edu.br)

### **Ian Carlos de Oliveira Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0385-6659>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [iancoandrade@gmail.com](mailto:iancoandrade@gmail.com)

### **Elias de Carvalho Magalhães Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7494-7147>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [elias.nt@hotmail.com](mailto:elias.nt@hotmail.com)

### **Resumo**

Objetivo: Sintetizar as informações acerca dos principais métodos para se realizar o diagnóstico da doença arterial obstrutiva nos pacientes com diabetes mellitus. Metodologia: Revisão integrativa de literatura que visa responder à pergunta norteadora originada da estratégia PICO "Como é feito o diagnóstico de DAOP em pacientes diabéticos?" com base em artigos selecionados nas plataformas MEDLINE/PubMed®, LILACS e WoS. Resultados: Para o diagnóstico de doença arterial obstrutiva nos diabéticos, o principal método clínico é o Índice Tornozelo Braquial, que se trata de uma técnica muito vantajosa pela sua sensibilidade, fácil execução e baixo custo. Ainda, entre os métodos laboratoriais, a osteoprotegerina apresenta níveis plasmáticos elevados nos pacientes em questão; já o peptídeo natriurético cerebral alto é indicado como um preditor; e há também a omentina, que é útil para acompanhamento e avaliação da gravidade. Além disso, como exame de imagem, a angiografia se apresenta como padrão ouro para esse reconhecimento, porém se trata de um método caro e invasivo, em contraponto, a ultrassonografia com Doppler é uma ferramenta prática e eficaz para prever essa forma de complicação vascular. Conclusão: Foi possível sintetizar as principais descobertas clínicas e laboratoriais que podem ser examinadas durante o atendimento de pacientes com diabetes e que podem ser úteis para detectar a DAOP nesses indivíduos. Entretanto, é sugerido que mais estudos sejam conduzidos para explorar os novos métodos e sua eficácia, a fim de permitir um diagnóstico precoce e eficiente. **Palavras-chave:** Doença arterial periférica; Doenças cardiovasculares; *Diabetes Mellitus*; Técnicas e procedimentos diagnósticos.

### **Abstract**

Objective: To synthesize information about the main methods for diagnosing obstructive arterial disease in patients with diabetes mellitus. Methodology: Integrative literature review aiming to answer the guiding question originated from the PICO strategy "How is the diagnosis of PAD in diabetic patients made?" based on articles selected from the

MEDLINE/PubMed®, LILACS and WoS platforms. Results: For the diagnosis of obstructive arterial disease in diabetics, the main clinical method is the Ankle Brachial Index, which is a very advantageous technique for its sensitivity, easy execution and low cost. Also, among the laboratory methods, osteoprotegerin has high plasma levels in these patients; high brain natriuretic peptide is indicated as a predictor; and there is also omentin, which is useful for follow-up and severity assessment. Furthermore, as an imaging exam, angiography is the gold standard for this recognition, but it is an expensive and invasive method; on the other hand, Doppler ultrasound is a practical and effective tool to predict this form of vascular complication. Conclusion: It was possible to synthesize the main clinical and laboratory findings that can be examined during the care of patients with diabetes and that may be useful to detect PAD in these individuals. However, it is suggested that further studies be conducted to explore the new methods and their efficacy to enable early and efficient diagnosis.

**Keywords:** Peripheral arterial disease; Cardiovascular diseases; *Diabetes Mellitus*; Diagnostic techniques and procedures.

### Resumen

Objetivo: Sintetizar la información sobre los principales métodos de diagnóstico de la enfermedad arterial obstructiva en pacientes con diabetes mellitus. Metodología: Revisión bibliográfica integradora con el objetivo de responder a la pregunta guía originada a partir de la estrategia PICO "¿Cómo es el diagnóstico de la EAP en pacientes diabéticos?" a partir de artículos seleccionados de las plataformas MEDLINE/PubMed®, LILACS y WoS. Resultados: Para el diagnóstico de la enfermedad arterial obstructiva en diabéticos, el principal método clínico es el índice tobillo-brazo, que es una técnica muy ventajosa por su sensibilidad, fácil ejecución y bajo coste. Asimismo, entre los métodos de laboratorio, la osteoprotegerina presenta niveles plasmáticos elevados en estos pacientes; el péptido natriurético cerebral elevado está indicado como predictor; y también está la omentina, que es útil para el seguimiento y la evaluación de la gravedad. Además, como prueba de imagen, la angiografía es el patrón oro para este reconocimiento, pero es un método caro e invasivo. Por otro lado, la ecografía Doppler es una herramienta práctica y eficaz para predecir esta forma de complicación vascular. Conclusión: Fue posible sintetizar los principales hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden ser examinados durante el cuidado de pacientes con diabetes y que pueden ser útiles para detectar la EAP en estos individuos. Sin embargo, se sugiere la realización de nuevos estudios para explorar los nuevos métodos y su eficacia, a fin de permitir un diagnóstico precoz y eficaz.

**Palabras clave:** Enfermedad arterial periférica; Enfermedades cardiovasculares; *Diabetes Mellitus*; Técnicas y procedimientos diagnósticos.

## 1. Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que afeta cerca de 3% da população mundial e emergiu, nos últimos anos, com significativa importância no cenário de saúde pública em todo o mundo (Torquato et al., 2003; Muzy et al., 2021). De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o DM afetava, no ano 2000, cerca de 171 milhões de pessoas em todo mundo, e segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, em inglês), em 2015, de cada 11 adultos entre 20 e 79 anos, um tinha diabetes tipo 2, tendo, ainda prospecto de aumento até 2030 (Sales, 2012; Muzy et al., 2021).

Considerado uma doença multissistêmica, o DM pode causar complicações variadas, especialmente no sistema cardiovascular. O resultado disso é o aumento de doenças relacionadas aos sistemas micro e macrovascular, entre elas a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Esta se caracteriza por alterações da macrovasculatura do paciente, na qual ocorrem alterações na estrutura e na função das artérias, podendo levar à gangrena e amputação do membro (Torquato et al., 2003; Sales, 2012). Em pacientes diabéticos, a presença de aterosclerose propicia o desenvolvimento da DAOP (Sales, 2012).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica (Bessueille et al., 2015). Estudos recentes apontam a importância de citocinas inflamatórias para o desenvolvimento e evolução da aterosclerose (Yang et al., 2016). Não obstante, o DM também é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por níveis elevados de citocinas inflamatórias (Calle; Fernandez, 2012). Esse cenário sugere uma correlação entre o DM e a aterosclerose, de forma que, as citocinas pró-inflamatórias aumentadas no DM podem promover a progressão da aterosclerose e DAOP diabética (Yang et al., 2016).

A aterosclerose e a aterotrombose são os principais mecanismos patológicos envolvidos na DAOP ocasionada pelo DM (Sales, 2012; Yang et al., 2016). A diabetes ocasiona múltiplos desequilíbrios metabólicos, como desregulação de vasoconstritores e vasodilatadores, apoptose de células endoteliais, ativação de coagulação e ruptura de plaquetas (Yang et al., 2016). Esse quadro dificulta a homeostasia vascular, bem como, potencializa os riscos de aterosclerose e aterotrombose,

favorecendo o aparecimento da DAOP.

A DAOP é uma condição crônica e que pode levar a incapacidade significativa, ao causar acometimento biopsicossocial dos pacientes com tal doença, afetando, assim, sua qualidade de vida (Slovacek et al., 2007). Como principais manifestações clínicas dessa doença, pode-se citar claudicação intermitente, dor da neuropatia isquêmica e dor em repouso, além de úlceras isquêmicas e gangrena em membros (Silva, 1999).

Em pacientes que possuem DAOP em membros inferiores e também são diagnosticados com diabetes mellitus, pode ocorrer a entidade chamada pé diabético neuroisquêmico, cuja fisiopatologia está relacionada com a neuropatia e a aterosclerose, que ocorre mais precocemente em pacientes diabéticos (Tavares et al., 2010).

Nessa condição, os pés destes pacientes que sofrem a obstrução aterosclerótica apresentam-se com sinais de perda progressiva e prolongada da circulação arterial, como palidez, e, em casos mais graves, uma palidez mais acentuada e rubor pendente, quando os membros são elevados. Além disso, podem apresentar tempo de enchimento capilar aumentado, unhas quebradiças ou espessas, atrofia cutânea e muscular do membro acometido. Entretanto, não apresentam, geralmente, alterações de temperatura ou cianose devido à circulação colateral dos membros (Tavares et al., 2010).

Esses pacientes que possuem as duas condições, DAOP em membros inferiores e diabetes mellitus, e que cursam com a neuropatia periférica, podem ter seu diagnóstico de arteriopatia obstrutiva periférica retardado, sendo feito apenas em uma fase mais avançada da doença. Isso ocorre porque a ocorrência dessas afecções simultaneamente pode fazer com que o paciente não apresente, de forma precoce, os sinais e sintomas clássicos de isquemia crônica de membros, como a claudicação intermitente e a dor em repouso supracitadas (Tavares et al., 2010).

Nesse cenário de aumento do número de pacientes diabéticos no mundo (Torquato et al., 2003), em que estão mais sujeitos a desenvolverem patologias macrovasculares, entre elas a DAOP - complicação com alta taxa de mortalidade (Neto; Do Nascimento, 2007) - o desenvolvimento de estudos nesse âmbito torna-se imprescindível. Assim, procura-se, com essa pesquisa, encontrar os principais achados clínicos e laboratoriais relacionados ao diagnóstico precoce de DAOP naqueles pacientes em que já se tem ciência de diabetes pregressa. Com isso, se almeja disponibilizar um estudo atual que contenha um conjunto de fatores que merecem atenção durante o atendimento de pacientes diabéticos, a fim de garantir melhor prognóstico.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa literária, com o intuito de compreender uma particular questão em saúde. Esse tipo de metodologia permite a verificação da análise de problemas metodológicos referentes a um tema, além de proporcionar ao pesquisador a revisão de teorias e evidências (Souza, Silva & Carvalho, 2010). Segundo Souza et al., (2010), a revisão integrativa oferece aos profissionais de saúde o emprego das evidências de forma mais eficaz, visto que, de acordo com Souza, Silva & Carvalho (2010), as etapas da metodologia desse tipo de estudo são concisas ao incluir estudos variados.

Para a realização deste estudo, foram realizadas diferentes etapas metodológicas: identificação do tema, norteada por uma questão; busca e seleção da literatura, a partir de critério de inclusão e exclusão, que irão compor a amostragem; organização e sumarização dos estudos; avaliação crítica dos estudos selecionados; interpretação e discussão dos dados avaliados; conclusão analisada (Galvão; Pereira, 2014). Quanto à questão norteadora, buscou-se responder a pergunta “Como é feito o diagnóstico de DAOP em pacientes diabéticos?”, desenvolvida por meio da estratégia PICO (Quadro 1), que corresponde a um acrônimo para Paciente/População/Problema, Interesse e Contexto.

**Quadro 1** - Pergunta de pesquisa segundo a estratégia PICO. Brasil, 2022.

DESCRIÇÃO	PICO	COMPONENTES	DESCRITORES	TIPO
Paciente/ População/ Problema	P	Pacientes diabéticos	"Diabetes Mellitus"	DeCs/MeSH
Interesse	I	Diagnóstico	"Diagnosis"	DeCs/MeSH
Contexto	Co	Doença Arterial Obstrutiva Periférica	"Peripheral Arterial Disease"	DeCs/MeSH

Fonte: Elaborado pelos autores.

A seleção de artigos foi realizada em três bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) via National Library of Medicine, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Web of Science. A pesquisa dos descritores controlados para aplicação na estratégia de busca foi feita no MeSH (Medical Subject Headings) e no DeCs (Descritores em Ciências da Saúde), sendo utilizada a mesma estratégia nas três bases de dados (Quadro 2).

**Quadro 2** - Estratégia de busca utilizada nas bases de dados. Brasil, 2022.

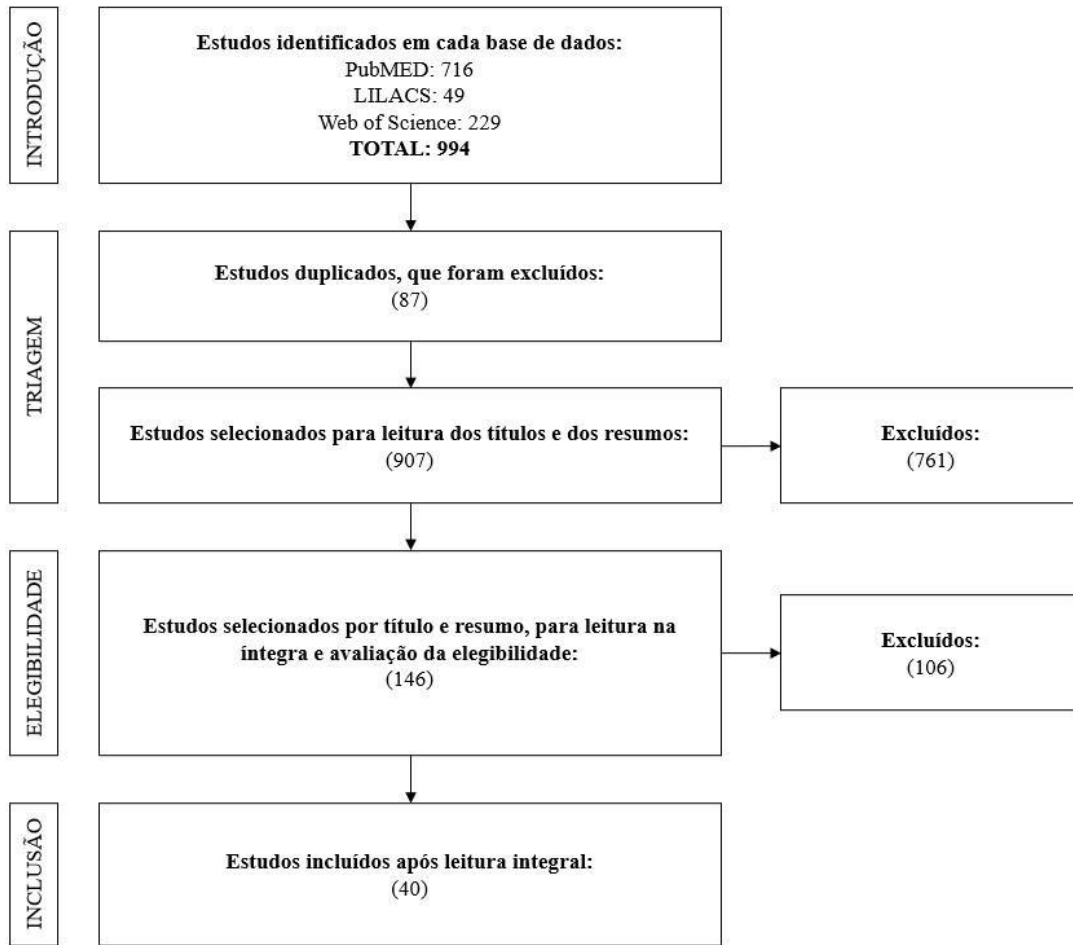
BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
PubMed	Diabetes Mellitus AND Diagnosis AND Peripheral Arterial Disease	716
LILACS	Diabetes Mellitus AND Diagnosis AND Peripheral Arterial Disease	49
Web of Science	Diabetes Mellitus AND Diagnosis AND Peripheral Arterial Disease	229

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os artigos foram selecionados de acordo com critérios de inclusão: artigos originais publicados em periódicos nacionais e internacionais, disponibilizados gratuitamente em inglês, espanhol ou português, publicados entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2020. Foram excluídos estudos com títulos não relacionados diretamente ao tema da pesquisa; estudos com resumos portando dados irrelevantes à pesquisa, como também inapropriado ao tema proposto, assim como estudos não observacionais e aqueles que estavam duplicados nas bases de dados.

Após a buscas nas bases de dados realizada por um revisor, a seleção dos artigos, após a retirada dos itens duplicados, foi realizada por seis revisores que, primeiramente, pela análise dos títulos e dos resumos, de acordo com os critérios de exclusão elegidos, fizeram a primeira triagem, conforme a Figura 1. Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra e, aqueles selecionados pela sua relevância com o tema proposto foram discutidos por todos os pesquisadores, com a realização da categorização, análise e interpretação dos resultados, a fim de compor a revisão bibliográfica.

**Figura 1** - Fluxograma representativo do processo de seleção dos artigos na revisão integrativa. Brasil, 2022.



Fonte: Elaborado pelos autores.

### 3. Resultados

Para a elaboração dessa revisão integrativa, os autores basearam-se nos quarenta artigos selecionados, e análise dos dados a serem contemplados na discussão levou-se em consideração as informações coletadas referentes a métodos clínicos, a métodos laboratoriais, e a métodos de imagem, para diagnóstico de doença arterial obstrutiva periférica em pacientes diabéticos. Para detalhar isso, o Quadro 3 caracteriza os artigos que compuseram o estudo.

**Quadro 3** - Caracterização dos artigos incluídos na revisão: título, autor/ano, objetivo, local de realização e local de publicação. Brasil, 2023.

TÍTULO	AUTORES/ANO	OBJETIVO	LOCAL	LOCAL DE PUBLICAÇÃO
A Doppler-Based Evaluation of Peripheral Lower Limb Arterial Insufficiency in Diabetes Mellitus	Shaheen, R., & Sohail, S. / 2010	Determinar a frequência, o nível e os padrões de fluxo da insuficiência arterial de membros inferiores em pacientes diabéticos no estudo ultrassonográfico Doppler	Paquistão	Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan
A novel computer-aided diagnostic approach for detecting peripheral arterial disease in patients with diabetes	Buschmann, E. E., et al. / 2018	Avaliar os parâmetros de ACCmax e RPSI para diagnóstico de Doença Arterial Periférica (DAP)	EUA	PLOS ONE
A novel use of hill function and utility of 99mTc-MIBI scintigraphy to detect earlier lower extremity microvascular perfusion in patients with type 2 diabetes	Li, Y., et al. / 2017	Testar a eficácia da função de Hill para detectar alterações de perfusão precocemente	EUA	Medicine (Baltimore)
Ankle brachial index (ABI) in patients with type 2 diabetes mellitus	Devrajani, B. R., et al. / 2017	Estimar o índice tornozelo-braquial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em hospital terciário	EUA	Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences
Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients	Chevtchouk, L, et al. / 2017	Avaliar a dor neuropática e a doença vascular periférica em diabéticos e comparar com o tempo desde o diagnóstico no diabetes tipo 1 e tipo 2	Brasil	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
Ankle-brachial index and peripheral arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients cohort	Felicio, JS, et al / 2019	Avaliar os fatores de risco mais importantes associados à doença arterial periférica e a utilização do índice tornozelo-braquial	Brasil	Diabetes & Vascular Disease Research
Assessment of biomarkers of inflammation and premature atherosclerosis in adolescents with type-1 diabetes mellitus	Ghufran Babar, G; et al. / 2019	Determinar o impacto do controle glicêmico, estresse oxidativo vascular e inflamação na saúde vascular em adolescentes com DM1.	EUA	Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism
Association between plasma omentin-1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease	Biscetti, F.; et al. / 2019	Investigar o papel potencial da omentina-1 na DAP em pacientes diabéticos tipo 2.	Itália	Cardiovascular Diabetology
Association d'ostéoprotégérine avec l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez le patient ayant un diabète de type 2	Esteghamati, A.; et al. / 2015	Avaliar a associação entre as concentrações de osteoprotegerina e a doença arterial oblitérante dos membros inferiores em pacientes diabéticos.	Irã	Archives of Cardiovascular Diseases
Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes	Yixin Niu, et al. / 2015	Investigar os níveis plasmáticos de OPG associados à presença e gravidade da doença arterial dos membros inferiores em pacientes com diabetes tipo 2.	China	BMC Cardiovascular Disorders

Association of serum Cyr61 levels with peripheral arterial disease in subjects with type 2 diabetes	Bin Feng, et al. / 2020	Investigar a relação entre os níveis de Cyr61 e DAP em pacientes com diabetes tipo 2	China	BMC Cardiovascular Diabetology
Color Doppler Ultrasonography Is a Useful Tool for Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ankle-Brachial Index 0.91 to 1.40	Kyu Yeon Hur, et al. / 2018	Investigar a utilidade da ultrassonografia com Doppler colorido para o diagnóstico de doença arterial periférica (DAP) em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).	Coreia do Sul	Diabetes & Metabolism Journal
Comparison of different methods of ABI acquisition for detection of peripheral artery disease in diabetic patients	Miroslav Homza, et al. / 2019	Comparar vários tipos de ITBs derivados de Doppler e oscilométricos com resultados obtidos por ultrassonografia duplex.	República Tcheca	Biomedical Papers
Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease	Ali F. AbuRahma, et al. / 2020	Analisar as limitações do ITB e do índice podó-braquial (TBI), se realizados isoladamente, em pacientes com DAP sintomática.	EUA	JVS: CLINICAL RESEARCH STUDY VASCULAR LABORATORY
Detection of infragenual arterial disease using non-contrast-enhanced MR angiography in patients with diabetes	Xin Liu, et al. / 2013	Avaliar o desempenho diagnóstico de uma técnica de angiografia por ressonância magnética sem contraste	China	Journal of Magnetic Resonance Imaging
Diagnostic accuracy of resting systolic toe pressure for diagnosis of peripheral arterial disease in people with and without diabetes: a cross-sectional retrospective case-control study	Tehan, P.E., Barwick, A.L., et al. / 2017	Determinar a precisão diagnóstica do TP para detectar DAP em pessoas com e sem diabetes.	Austrália	Journal of Foot and Ankle Research
Doença arterial obstrutiva assintomática e Índice Tornozelo-Braquial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2	Bimbato, LDM, et al. / 2018	Rastrear a presença de doença arterial obstrutiva periférica assintomática em portadores de diabetes	Brasil	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Effectiveness of a multicenter training programme to teach point-of-care vascular ultrasound for the detection of peripheral arterial disease in people with diabetes	Pasha Normahani, et al. / 2018	Avaliar a eficácia de um programa de treinamento para ensinar uma ultrassonografia focalizada à beira do leito para a detecção de doença arterial em pessoas com diabetes.	Reino Unido	Journal of Foot and Ankle Research
Enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus de tipo 2 en atención primaria	Rolando Aguilera Lagos, et al. / 2020	Caracterizar a doença arterial periférica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e identificar sua relação com variáveis sociodemográficas e clínicas.	Honduras	Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular
How sensitive and specific is continuous-wave Doppler for detecting peripheral arterial disease in people with and without diabetes? A cross-sectional study	Peta Ellen Tehan, et al. /	Determinar a sensibilidade e especificidade do Doppler de onda contínua para detectar doença arterial periférica em populações com e sem diabetes.	Austrália	Diabetes and Vascular Disease Research

Independent Factors of Changes of Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Occlusive Disease in Elderly Patients with or without Diabetes	Ewelina Bąk, et al. / 2016	Determinar fatores independentes de alterações do ITB em pacientes idosos com DAOP oclusiva (DAOP) com e sem diabetes.	Polônia	International Journal of Environmental Research and Public Health.
Inter-Arm Blood Pressure Difference in Diabetes Mellitus and Its Preferential Association with Peripheral Artery Disease	Masako Miyashima, et al. / 2020	Analisar a contribuição do diabetes mellitus para a IAD e a associação da IAD com DCVs individuais	Japão	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis
Las complicaciones macrovasculares y su relación con algunas variables clínicas y bioquímicas en diabéticos tipo 2	Eduardo Valdés RamosI, et al. / 2010	Determinar a frequência da macroangiopatia diabética, bem como sua relação com algumas variáveis clínicas e bioquímicas em diabéticos tipo 2	Cuba	Revista Cubana de Endocrinología
Levels of brain natriuretic peptide are associated with peripheral arterial disease in subjects with type-2 diabetes mellitus	Qi Hui Jin, et al. / 2014	Avaliar a possível relação entre os níveis de BNP e DAP em pacientes com DM2.	China	BMC Endocrine Disorders
Management of peripheral arterial disease in diabetes: a national survey of podiatry practice in the United Kingdom	Pasha Normahani, et al. / 2018	Investigar a prática podológica no diagnóstico de doença arterial periférica (DAP) em diabetes, tomada de decisão quando há suspeita de DAP	Reino Unido	Journal of Foot and Ankle Research
Peripheral Arterial Disease among Adult Diabetic Patients Attending a Large Outpatient Diabetic Clinic at a National Referral Hospital in Uganda: A Descriptive Cross Sectional Study	Raymond Mbayo Mwebaze, Davis Kibirige. / 2014	Determinar a prevalência e os fatores clínicos associados à DAP em pacientes diabéticos ambulatoriais adultos atendidos no ambulatório de diabetes do hospital nacional de referência e ensino de Mulago, Kampala Uganda.	Uganda	Journal Plos One
Plasma osteoprotegerin is related to carotid and peripheral arterial disease, but not to myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus	Mikael K. Poulsen, et al. / 2011	Examinar a relação entre os níveis plasmáticos de OPG e diferentes manifestações de DCV no diabetes tipo 2.	Dinamarca	BMC Cardiovascular Diabetology
Prevalence and associations of subclinical peripheral artery disease among patients with type 2 diabetes without clinical macrovascular disease	Thilak P Weeraratna, et al. / 2019	Determinar a prevalência de DAP assintomática em pacientes com DM2 e investigar as associações demográficas e clínicas da DAP entre eles.	Sri Lanka	International Journal of Preventive Medicine
Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan, Central China	Li Wang, Fan DU, Hong Mao, Hong-Xiang Wang, Shi Zhao. / 2011	Determinar a prevalência de DAP em pacientes diabéticos tipo 2 e os fatores relacionados que deram origem ao aumento do risco de desenvolvimento de DAP em Wuhan, China.	China	CHINESE MEDICAL JOURNAL
Prevalence of lower extremity Peripheral artery disease among adult diabetes patients in Southwestern Uganda	Samson Okello, et al. / 2014	Determinar a prevalência e correlatos de DAP entre pacientes com diabetes no Mbarara Referral Hospital, no sudoeste de Uganda.	Uganda	BMC Cardiovascular Disorders



Prevalence of peripheral arterial disease among type 2 diabetes mellitus in coastal Karnataka	Esha Arora, et al. / 2019	Estimar a prevalência de doença arterial periférica com diabetes mellitus tipo 2 na costa de Karnataka.	Índia	Diabetes & Metabolic Syndrome
Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetics in Pakistan	Javed Akram, et al. / 2011	Observar a prevalência de doença arterial periférica (DAP) e fatores associados entre pessoas com diabetes tipo 2 no Paquistão	Paquistão	Journal Of Pakistan Medical Association
Prevalencia de la enfermedad arterial periférica en pacientes diabeticos tipo 2, aplicando el indice tobillo - brazo en el hospital "Seguro Social Universitario"	L. A. V. Pinaya, M. O. J. Cadena, I. B. Portillo & R. B. B. Portillo. / 2014	Determinar a prevalência de doença arterial periférica em diabéticos tipo 2 por meio do cálculo do índice tornozelo/braço com ecodoppler portátil.	Bolívia	Revista Médica La Paz
Risk Factors for Incident Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes: Results From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial	Andrew D. Althouse, et al. / 2014	Definir os fatores de risco para a incidência de doença arterial periférica (DAP) em uma grande coorte de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em geral e no contexto de diferentes estratégias de controle glicêmico.	EUA	ADA Diabetes Care
Study protocol for a comparative diagnostic accuracy study of bedside tests used to detect arterial disease in diabetes: TESting for Arterial disease in Diabetes (TrEAD) study	Pasha Normahani, et al. / 2020	Determinar a precisão diagnóstica do PAD-scan e outros testes de beira de leito comumente usados na detecção de doença arterial em diabetes.	Reino Unido	BMJ Open
The accuracy and cost-effectiveness of strategies used to identify peripheral artery disease among patients with diabetic foot ulcers	Neal R. Barshes, et al. / 2016	Estimar a precisão diagnóstica geral para várias estratégias usadas para identificar a DAP nessa população.	EUA	JVS Clinical Research Study Lower Extremity Arterial Disease
The Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Attending a University Hospital	Ji Hee Yu, et al. / 2011	Investigar a prevalência de DAP em pacientes coreanos com diabetes tipo 2 atendidos em um grande hospital universitário e analisaram os fatores associados à DAP.	Coreia do Sul	Diabetes & Metabolism Journa
Thrombospondin-4 increases with the severity of peripheral arterial disease and is associated with diabetes	Bernhard Zierfuss, et al. / 2019	Investigar as alterações dos níveis de Thrombospondin-4 em pacientes diabéticos com DAP	Áustria	Heart and Vessels
Transcutaneous Oxygen Tension as a Potential Predictor of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: Comparison with ankle-brachial index	Carmine Gazzaruso, et al. / 2013	Avaliar se o TcPO2 é melhor do que o ITB na previsão de eventos cardiovasculares maiores em pacientes diabéticos tipo 2	Itália	ADA Diabetes Care
Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients	Jing Yuan, et al. / 2019	Avaliar a associação dos níveis séricos de 25-hydroxyvitamin D com a prevalência de DAP em pacientes com diabetes mellitus tipo 2	China	BMC Cardiovascular Disorders

Fonte: Elaborado pelos autores.

#### 4. Discussão

É possível agrupar os métodos diagnósticos de DAOP nos pacientes diabéticos em três grupos: clínico, laboratorial e imagem.

##### Diagnóstico por métodos clínicos

O Índice Tornozelo Braquial (ITB) é um método amplamente utilizado para o diagnóstico da DAOP (Bimbato et al., 2018). O ITB consiste na comparação da pressão arterial medida no tornozelo com a pressão medida no braço, com o objetivo de identificar a presença de estenoses ou obstruções nas artérias periféricas (Homza et al., 2019). Esta técnica é vantajosa por ser não invasiva, de fácil execução e altamente sensível para o diagnóstico da DAOP (Akram et al., 2023; Buschmann et al., 2018; Mwebaze; Kibirige, 2014), é um método de baixo custo e pode ser operado por qualquer profissional de saúde (Bimbato et al., 2018), sendo considerada um importante instrumento de triagem para pacientes com suspeita de DAOP (Hur et al., 2018). No entanto, é importante destacar que o ITB possui algumas limitações, como a influência de fatores como o estado de saúde geral do paciente e doenças associadas (Aburahma et al., 2020; Arora et al., 2019; Bık et al., 2016; Gazzaruso et al., 2013; Hur et al., 2018; Normahani et al., 2018; Tehan et al., 2017). Além disso, o ITB não é capaz de identificar o grau e extensão da perfusão sanguínea tecidual (Li et al., 2017).

##### Diagnóstico por métodos laboratoriais

A Osteoprotegerina (OPG) é uma integrante da família dos fatores de necrose tumoral (TNF) produzida por vários tecidos. Foi comprovado que a variação dos níveis de OPG possuem associação significativa com estenose arterial em pacientes com DM2 (Niu et al., 2015). Os níveis plasmáticos de osteoprotegerina foram significativamente mais altos em pacientes com doenças arteriais carotídea e periférica do que aqueles que não apresentavam essa condição (Poulsen et al., 2011). Desse modo, o OPG é um potencial biomarcador eficaz em casos de DAOP.

Com relação ao Peptídeo natriurético cerebral (BNP), observa-se a execução de um papel protetor na doença vascular promovendo angiogênese, reduzindo a carga cardíaca e melhorando o suprimento sanguíneo para os membros inferiores (Jin et al., 2014). Entretanto, níveis mais elevados de BNP predis põem ao desenvolvimento de DAOP no DM2. Isso se deve ao comprometimento dos receptores de BNP na aterosclerose ou doença vascular isquêmica, nas quais o efeito protetor do BNP é enfraquecido e os níveis séricos do peptídeo aumentam em resposta à gravidade da isquemia como um efeito de compensação (Jin et al., 2014). Portanto, a medição de rotina dos níveis de BNP pode melhorar a capacidade preditiva da DAOP em pacientes com DM2.

Ainda, biomarcadores de inflamação e/ou coagulação, como a proteína C reativa (PCR), podem indicar uma relação ao aumento do risco de DAOP e/ou piores prognósticos (Althouse et al., 2014). Em pacientes diabéticos com DAOP, nota-se elevadas concentrações de E-selectina e PCR e baixos níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e fibrinogênio (Bık et al., 2016). Além disso, estudos também apontaram a relação do indutor angiogênico rico em cisteína 61 (Cyr61), pertencente à família da rede de comunicação celular (CCN), com vários aspectos da aterosclerose e complicações microvasculares diabéticas. Foi observado que as concentrações séricas de Cyr61 aumentaram progressivamente de acordo com a gravidade da DAOP (Feng et al., 2020). Assim, o Cyr61 sérico pode ser um biomarcador promissor para diagnóstico precoce e acompanhamento efetivo da DAOP em pacientes com diabetes.

Pacientes com DAOP possuem pressão arterial sistólica (PAS) significativamente mais alta, e pressão arterial diastólica (PAD) e taxa de filtração glomerular significativamente menor (eGFR) do que aqueles sem DAOP. No entanto, fatores como duração do diabetes, IMC, HbA1c, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis de triglicérides (TG) não são diferentes entre pacientes com ou sem DAOP (Herath et al., 2019). Além disso, outro

achado importante é a associação significativa de DAOP assintomática com a deterioração da função renal, evidenciada pela redução da TFGe. A DAOP é uma manifestação de rigidez arterial associada ao início da doença renal crônica e a presença de TFGe baixa na triagem pode atuar como marcador clínico de doença macrovascular. (Herath et al., 2019).

Ademais, a vitamina D inibe a ativação das células endoteliais que promove a aterosclerose, além de poder modular e regular a atividade de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-10, influenciando assim o processo aterosclerótico (Yuan et al., 2019). Além disso, sabe-se também que essa vitamina pode aumentar a agregação plaquetária e a trombogênese, acentuando mais ainda a aterosclerose. (Yuan et al., 2019).

Outrossim, pacientes que apresentavam elevada hemoglobina glicada experienciaram um grau maior de estresse oxidativo vascular e disfunção endotelial, observado pelos níveis elevados de E-selectina. A pesquisa também demonstra que a E-selectina pode ser utilizada como marcador precoce de estresse oxidativo para identificar pacientes com controle glicêmico subótimo. Ademais, cIMT, rigidez arterial e fibrinogênio aumentado com ascendentes níveis de HbA1c indicam que um controle glicêmico subótimo na adolescência está associado com disfunção endotelial e aterosclerose precoce. (Babar et al., 2019).

### **Diagnóstico por exames de imagem**

A angiografia digital de subtração (ADS) é o padrão ouro para o exame de imagem de DAOP e possibilita a intervenção com a revascularização endovascular, entretanto trata-se de um procedimento caro, invasivo e que possui risco de nefropatia por contraste, especialmente em pacientes diabéticos. Por outro lado, a angiografia por ressonância magnética (ARM) é menos invasiva por não necessitar de punção arterial, porém pode levar a falsas interpretações, sendo considerada melhor para rastreamento do que para diagnóstico. A utilização exclusiva da angiografia por RM com contraste (CE-ARM) pode ocasionar intervenções mal orientadas de revascularização percutânea ou uma decisão para proceder a uma revascularização aberta desnecessária. Portanto, atualmente, o ARM ainda não pode ser recomendado como uma ferramenta de diagnóstico por imagem de primeira linha para vasos infrageniculares em diabéticos com DAOP, enquanto o ADS poderia ser considerado uma escolha igualmente aceitável, embora também haja risco. (Biscetti et al., 2019)

Além disso, a CE-ARM pode ser fatal para pacientes com insuficiência renal e, portanto, não deve ser utilizada para detecção de DAOP, em decorrência da ligação entre insuficiência renal e cardiopatias adversas. Sabe-se também que o contraste limita a cobertura e a resolução das imagens, sendo a ARM sem contraste (NCE-ARM) uma maneira de superar essas adversidades (Liu et al., 2014). Cabe salientar, que a angiografia diagnóstica fornece informação anatômica, porém é mais dispendiosa, não fornece informação fisiológica, expõe o paciente ao contraste e a radiação, e pode não estar prontamente disponível. (Barshes et al., 2016)

O ultrassom com doppler arterial (DUS), apesar de lento e da necessidade de um manuseio especializado para a correta sondagem de vasos da tíbia proximal, trata-se de uma alternativa, útil e não invasiva, à angiografia (Normahani et al., 2020). Ainda, a ultrassonografia com Doppler colorido avalia facilmente a espessura íntima-média carotídea (EIMC), um bom indicador de aterosclerose generalizada e uma ferramenta potencialmente eficaz para prever complicações vasculares em pacientes com DM. Nos pacientes com DAOP, a média de EIMC foi significativamente maior, o que configurou a USG com doppler colorido como útil para detectar DAOP em pacientes com DM e ITB normal ou limítrofe (Hur, K. Y. et al). Porém verificou-se que, independentemente da presença ou não de DM, a ultrassonografia com Doppler de onda contínua apresenta a mesma especificidade e sensibilidade para detectar DAOP. Em outras palavras, a acurácia diagnóstica do USG doppler para doença arterial periférica não é afetada pela presença de diabetes, tornando-se um ótimo exame para se aliar a outros métodos objetivos como ITB (Tehan et al. 2018). No geral, o doppler já é utilizado combinado com o ITB para melhor diagnosticar e classificar a presença e gravidade da doença. (Saheen; Sohail, 2010)

### **Outras formas de diagnosticar**

Além dos métodos já discutidos, algumas outras formas de diagnóstico não muito consolidadas também merecem ser destacadas. A enunciar, a pressão transcutânea de oxigênio (TcPO<sub>2</sub>), que é raramente utilizado na prática clínica, entretanto, evidências sugerem que medidas de TcPO<sub>2</sub> podem ser superiores às medições de ITB, mas tal método sofre de subutilização como parte da avaliação completa do DAOP. (Normahani P et al., 2018)

Outrossim, o parâmetro da aceleração sistólica máxima derivado do Doppler (ACCmax) que detecta a desaceleração induzida pela estenose é promissor para identificar DAOP independentemente das medições da pressão arterial, além de apresentar desempenho melhor que o ITB, nesse cenário, a capacidade para a detecção de DAOP em pacientes diabéticos foi superior quando comparado a não diabéticos, devendo-se, portanto, considerar essa nova abordagem para diagnóstico. (Buachmann et al., 2018)

Ademais, os níveis de Omentina-1 se relacionam com a gravidade da doença, pois apresentaram-se menores em pacientes com DAOP do que naqueles sem a doença e, avaliando-se quanto ao estado funcional dos pacientes, níveis mais baixos de omentina sérica foram observados em doentes mais graves. Evidenciando que a omentina possui um potencial como biomarcador, devido estar relacionada com a inflamação causada pelas complicações vasculares do diabetes, sendo benéfico na análise da população diabética e útil no diagnóstico precoce e no acompanhamento eficaz (Mwebaze et al., 2014). Outro biomarcador, a Trombospondina-4 (TSP-4), que se eleva diante da combinação de diabetes mellitus tipo 2 e claudicação intermitente, relaciona-se inversamente com o ITB e diretamente com a gravidade da DAOP, visto que nos pacientes diabéticos, os níveis de TSP-4 aumentavam à medida que a classificação de Fontaine para DAOP também aumentava, tornando-o essa molécula a ser elegível como um novo marcador para a carga aterosclerótica. (Zierfuss et al., 2020)

### **5. Conclusão**

A partir da análise dos artigos discutidos, foi possível compilar os principais achados laboratoriais e clínicos que podem ser pesquisados durante o atendimento de pacientes diabéticos e que podem auxiliar no diagnóstico precoce da DAOP nesse grupo de enfermos. Com relação aos métodos clínicos de diagnóstico, destacou-se o ITB como método amplamente utilizado, sendo uma opção não invasiva, de fácil execução e altamente sensível, além de ser uma técnica de baixo custo e que pode ser operada por qualquer profissional de saúde. Dessa forma, apesar de apresentar algumas limitações como a influência do estado de saúde geral do paciente e da presença de doenças associadas no resultado, é considerado um instrumento de triagem muito relevante na suspeita de DAOP.

No tocante aos métodos laboratoriais utilizados no diagnóstico, chama a atenção os potenciais biomarcadores que podem ser utilizados na predição da DAOP, assim como na determinação do prognóstico dos pacientes. Dentre os biomarcadores discutidos, pode-se destacar a OPG, que pode estar associada de forma significativa com estenose arterial em pacientes com DM2 e o BNP, também relevante pela possível capacidade preditiva da DAOP em pacientes com DM2. Também foi discutido acerca de biomarcadores de inflamação e cuja análise na população diabética pode ser útil no diagnóstico e no acompanhamento, tais como a Omentina, a PCR e a E-selectina. Outros marcadores que podem ser utilizados e estão relacionados à carga aterosclerótica são o Cyr61, a vitamina D, o cIMT, a rigidez arterial e o fibrinogênio.

Ainda no que diz respeito à investigação laboratorial de DAP no contexto da diabetes mellitus, os parâmetros de PAS, PAD e EGFR foram relevantes na investigação dessa enfermidade. Já fatores como a duração do diabetes, IMC, HbA<sub>1c</sub>, LDL, HDL e níveis de TG, apesar de serem exames importantes no acompanhamento dos pacientes, não demonstraram vantagens na abordagem comparativa entre pacientes com ou sem DAOP.

Outrossim, a angiografia e a USG com doppler são os exames de imagem mais utilizados no diagnóstico na DAOP. Dentre as principais técnicas que podem ser utilizadas na angiografia, a ADS é considerada o padrão ouro no estudo de

imagem de DAP, além de permitir a intervenção com revascularização endovascular, apesar de desvantagens como o alto custo, o caráter invasivo e o risco de nefropatia por contraste, especialmente em pacientes diabéticos. Já a ARM é menos invasiva por não necessitar de punção arterial, em comparação com a ADS, mas deve ser considerada mais para rastreamento do que para diagnóstico desta enfermidade. Assim, conclui-se que, apesar dos benefícios principalmente terapêuticos, a angiografia deve ser utilizada com parcimônia, considerando os riscos e benefícios para cada paciente e, que pode não ser a melhor ferramenta de diagnóstico, especialmente de maneira isolada.

Nesse contexto, apesar de lento e da necessidade de um manuseio especializado, a USG com doppler mostrou-se como uma boa alternativa à angiografia, por ser útil e não invasiva. Entretanto, não demonstrou superioridade na detecção de DAP na presença de diabetes e se mostrou mais relevante quando associado a outros métodos com o ITB, não sendo, assim como a angiografia, recomendado seu uso isolado para diagnóstico. Ademais, outros métodos podem ser citados, como a TcPO<sub>2</sub>, a ACCmax e o biomarcador TSP-4, que demonstraram, em sua maioria, desempenho superior ao do ITB, mas que ainda são raramente utilizados na prática clínica e permanecem não muito consolidados como métodos diagnósticos.

Nesse panorama, é notável a existência de diversas formas para se alcançar o diagnóstico de DAOP, cada uma com suas vantagens e desvantagens, entretanto, percebe-se que está ocorrendo o desenvolvimento de cada vez mais técnicas, principalmente através de exames complementares, com taxas muito satisfatórias de desempenho para essa funcionalidade, que ainda carecem de estudos mais robustos. Sugere-se, assim, que mais estudos sejam realizados para abordar esses novos métodos e sua eficácia, para que o diagnóstico da DAOP seja feito de forma precoce e eficiente, especialmente nos pacientes sabidamente diabéticos.

## Referências

- AbuRahma, A. F., Adams, E., AbuRahma, J., Mata, L. A., Dean, L. S., Caron, C., & Sloan, J. (2020). Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Vascular Surgery*, 71(3), 937–945.
- Aguilera Lagos, R., Díaz López, E. J., Colman Juárez, B. L., Carranza Pagoada, R. E., Padilla Meza, J. C., & Cáceres Munguía, G. I. (2020). Enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus de tipo 2 en atención primaria. *Rev. cuba. angiología y cirugía vascular*, 21(2), e113–e113.
- Akram, J., Aamir, A., Basit, A., Qureshi, M. S., Mehmood, T., Shahid, S. K., Khoso, I. A., Ebrahim, M. A., & Omair, A. (2011). Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetics in Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(7), 644–648.
- Althouse, A. D., Abbott, J. D., Forker, A. D., Bertolet, M., Barinas-Mitchell, E., Thurston, R. C., Mulukutla, S., Aboyans, V., & Brooks, M. M. (2014). Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care*, 37(5), 1346–1352.
- Arora, E., Maiya, A. G., Devasia, T., Bhat, R., & Kamath, G. (2019). Prevalence of peripheral arterial disease among type 2 diabetes mellitus in coastal Karnataka. *Diabetes & Metabolic Syndrome-Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1251–1253.
- Babar, G., Clements, M., Dai, H., & Raghuvver, G. (2019). Assessment of biomarkers of inflammation and premature atherosclerosis in adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Journal Of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 32(2), 109–113.
- Bąk, E., Marcisz, C., Kadłubowska, M., Michalik, A., Krawczyk, B., Dobrzyń-Matusiak, D., Krzemińska, S., Fiałkowski, T., Gładys, E., & Droszdol-Cop, A. (2016). Independent Factors of Changes of Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Occlusive Disease in Elderly Patients with or without Diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(11).
- Barshes, N. R., Flores, E., Belkin, M., Kougiyas, P., Armstrong, D. G., & Mills, J. L. S. (2016). The accuracy and cost-effectiveness of strategies used to identify peripheral artery disease among patients with diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 64(6), 1682–1690.e3.
- Bessueille, L., & Magne, D. (2015). Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(13), 2475–2489.
- Bimbato, L. D. M., Pereira, F. L. A., Paladini Filho, P. H., Creimer, H. P., Silva, V. M., Tieppo, A., & Morelato, R. L. (2018). Doença arterial obstrutiva assintomática e Índice Tornozelo-Braquial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.*, 16(1), 18–20. LILACS.
- Biscetti, F., Nardella, E., Bonadia, N., Angelini, F., Pitocco, D., Santoliquido, A., Filippini, M., Landolfi, R., & Flex, A. (2019). Association between plasma omentin-1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 74.
- Buschmann, E. E., Li, L., Brix, M., Zietzer, A., Hillmeister, P., Busjahn, A., Bramlage, P., & Buschmann, I. (2018). A novel computer-aided diagnostic approach for detecting peripheral arterial disease in patients with diabetes. *PLoS One*, 13(6), e0199374.

- Calle, M. C., & Fernandez, M. L. (2012). Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 38(3), 183–191.
- Chevchouk, L., Silva, M. H. S. da, & Nascimento, O. J. M. do. (2017). Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: Study of 225 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(8), 533–538.
- Devrajani, B. R., Shaikh, S., Lashari, N. A., Shah, S. Z. A., & Ali, S. (2017). Ankle Brachial Index (Abi) In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 4(11), 4353–4357.
- Esteghamati, A., Aflatoonian, M., Rad, M. V., Mazaheri, T., Mousavizadeh, M., Nakhjavani, M., & Noshad, S. (2015). Association of osteoprotegerin with peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 108(8–9), 412–419.
- Felício, J. S., Koury, C. C., Abdallah Zahalan, N., de Souza Resende, F., Nascimento de Lemos, M., Jardim da Motta Corrêa Pinto, R., Jorge Kzan de Souza Neto, N., Imbelloni Farias de Franco, I., Neres Iunes de Oliveira, M. C., Leite de Alcântara, A., Contente Braga de Souza, A. C., Santos, M. C. D., Neves Marques de Queiroz, N., Marques da Costa Farias, L., Silva, D. D. da, Miléo Felício, K., Trindade Cunha de Melo, F., & Abrahão Neto, J. F. (2019). Ankle-brachial index and peripheral arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients cohort. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 16(4), 344–350.
- Feng, B., Xu, G., Sun, K., Duan, K., Shi, B., & Zhang, N. (2020). Association of serum Cyr61 levels with peripheral arterial disease in subjects with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 194.
- Galvão, Taís Freire, & Pereira, Mauricio Gomes. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(1), 183-184.
- Gazzaruso, C., Coppola, A., Falcone, C., Luppi, C., Montalcini, T., Baffero, E., Gallotti, P., Pujia, A., Solerte, S. B., Pelissero, G., & Giustina, A. (2013). Transcutaneous oxygen tension as a potential predictor of cardiovascular events in type 2 diabetes: Comparison with ankle-brachial index. *Diabetes Care*, 36(6), 1720–1725.
- Homza, M., Machaczka, O., Porzer, M., Kozak, M., Plasek, J., & Sipula, D. (2019). Comparison of different methods of ABI acquisition for detection of peripheral artery disease in diabetic patients. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 163(3), 227–232.
- Hur, K. Y., Jun, J. E., Choi, Y. J., Lee, Y. H., Kim, D. J., Park, S. W., Huh, B. W., Lee, E. J., Jee, S. H., Huh, K. B., & Choi, S. H. (2018). Color Doppler Ultrasonography Is a Useful Tool for Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ankle-Brachial Index 0.91 to 1.40. *Diabetes & Metabolism Journal*, 42(1), 63–73.
- Jin, Q.-H., Ye, W.-L., Chen, H.-H., He, X.-J., Li, T.-L., Liu, Q., Zhong, L., Xu, L., & Han, C.-M. (2014). Levels of brain natriuretic peptide are associated with peripheral arterial disease in subjects with type-2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*, 14, 27.
- Li, W., Fan, D., Hong, M., Hong-xiang, W., & Shi, Z. (2011). Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan, Central China. *CHINESE MEDICAL JOURNAL*, 124(24), 4264–4268.
- Li, Y., Li, Q., Liang, S., Liang, X., Zhou, W., He, H., Jin, R., Wang, K., Zhu, Z., & Yan, Z. (2017). A novel use of hill function and utility of 99mTc-MIBI scintigraphy to detect earlier lower extremity microvascular perfusion in patients with type 2 diabetes. *Medicine*, 96(38), e8038.
- Liu, X., Zhang, N., Fan, Z., Feng, F., Yang, Q., Zheng, H., Liu, P., & Li, D. (2014). Detection of infragenual arterial disease using non-contrast-enhanced MR angiography in patients with diabetes. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 40(6), 1422–1429.
- Luccia, N. (2003). Reabilitação pós-amputação. Em: G. B. B. Pitta, A. A. Castro & E. Burihan (Orgs.), *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA. <<http://www.lava.med.br/livro>>
- Miyashima, M., Shoji, T., Kakutani, Y., Yamazaki, Y., Ochi, A., Morioka, T., Shinohara-Mitsuki, K., Fukumoto, S., Shioi, A., Inaba, M., & Emoto, M. (2020). Inter-Arm Blood Pressure Difference in Diabetes Mellitus and Its Preferential Association with Peripheral Artery Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 27(8), 780–788.
- Muzy, J., Campos, M. R., Emmerick, I., Silva, R. S. da, & Schramm, J. M. de A. (2021). Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(5).
- Mwebaze, R. M., & Kibirige, D. (2014). Peripheral Arterial Disease among Adult Diabetic Patients Attending a Large Outpatient Diabetic Clinic at a National Referral Hospital in Uganda: A Descriptive Cross Sectional Study. *PLOS ONE*, 9(8).
- Neto, S. S., & do Nascimento, J. L. M. (2007). Doença arterial obstrutiva periférica: novas perspectivas de fatores de risco. *Revista Paraense de Medicina*, 21(2), 35-39.
- Niu, Y., Zhang, W., Yang, Z., Li, X., Wen, J., Wang, S., Zhang, H., Wang, X., Zhou, H., Fang, W., Qin, L., & Su, Q. (2015). Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15, 86.
- Normahani, P., Agrawal, R., Bravis, V., Falinska, A., Bloomfield, L., Mehar, Z., Gaulton, D., Sangster, A., Arkle, T., Gomm, C., Aslam, M., Standfield, N. J., & Jaffer, U. (2018). Effectiveness of a multicenter training programme to teach point-of-care vascular ultrasound for the detection of peripheral arterial disease in people with diabetes. *Journal of Foot and Ankle Research*, 11, 41.
- Normahani, P., Mustafa, C., Standfield, N. J., Duguid, C., Fox, M., & Jaffer, U. (2018). Management of peripheral arterial disease in diabetes: A national survey of podiatry practice in the United Kingdom. *Journal of Foot and Ankle Research*, 11, 29.
- Normahani, P., Poushpas, S., Alaa, M., Bravis, V., Aslam, M., & Jaffer, U. (2020). Study protocol for a comparative diagnostic accuracy study of bedside tests used to detect arterial disease in diabetes: TESting for Arterial disease in Diabetes (TrEAD) study. *BMJ Open*, 10(2), e033753.

- Okello, S., Millard, A., Owori, R., Asimwe, S. B., Siedner, M. J., Rwebembera, J., Wilson, L. A., Moore, C. C., & Annex, B. H. (2014). Prevalence of lower extremity peripheral artery disease among adult diabetes patients in southwestern Uganda. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14, 75.
- Poulsen, M. K., Nybo, M., Dahl, J., Hosbond, S., Poulsen, T. S., Johansen, A., Højlund-Carlson, P. F., Beck-Nielsen, H., Rasmussen, L. M., & Henriksen, J. E. (2011). Plasma osteoprotegerin is related to carotid and peripheral arterial disease, but not to myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 10, 76.
- Sales, A. T. do N. (2012). Prevalência de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e alterações sensoriais em pacientes diabéticos tipo 2: impacto da DAOP sobre a qualidade de vida, nível de atividade física e composição corporal. Repositorio.ufm.br.
- Shaheen, R., & Sohail, S. (2010). A Doppler-Based Evaluation of Peripheral Lower Limb Arterial Insufficiency in Diabetes Mellitus. *Jcsp-Journal Of The College Of Physicians And Surgeons Pakistan*, 20(1), 22–25.
- Silva, J. C. C. B., & Burihan, E. (1999). Diagnóstico clínico da isquemia crítica dos membros. *Rev Bras Clin Ter*, 25(2), 71-9.
- Slovacek, L., Slovackova, B., & Chovanec, V. (2007). The effect of femoral and popliteal percutaneous transluminal balloon angioplasty on patients' quality of life. *Sao Paulo Medical Journal*, 125(4), 250–252.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102-106.
- Tavares, Ermelindo & Monteiro, R & Rosário, V & Martins, C. (2010). Manifestações Cutâneas da Diabetes Mellitus. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 5. 113-119.
- Tehan, P. E., Barwick, A. L., Sebastian, M., & Chuter, V. H. (2017). Diagnostic accuracy of resting systolic toe pressure for diagnosis of peripheral arterial disease in people with and without diabetes: A cross-sectional retrospective case-control study. *Journal of Foot and Ankle Research*, 10, 58.
- Tehan, P. E., Sebastian, M., Barwick, A. L., & Chuter, V. H. (2018). How sensitive and specific is continuous-wave Doppler for detecting peripheral arterial disease in people with and without diabetes? A cross-sectional study. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 15(5), 396–401.
- Torquato, M. T. da C. G., Montenegro Junior, R. M., Viana, L. A. L., Souza, R. A. H. G. de, Lanna, C. M. M., Lucas, J. C. B., Bidurin, C., & Foss, M. C. (2003). Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, 121(6), 224–230.
- Valdés Ramos, E., & Bencosme Rodríguez, N. (2010). Las complicaciones macrovasculares y su relación con algunas variables clínicas y bioquímicas en diabéticos tipo 2. *Rev. cuba. endocrinol*, 21(3), 256–268. LILACS.
- Vera Pinaya, L. A., Jaimes Cadena, M. O., Burgos Portillo, I., & Burgos Portillo, R. B. (2014). Prevalencia de la enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos tipo 2, aplicando el índice tobillo - brazo en el hospital "seguro social universitario. *Rev. méd. (La Paz)*, 20(1), 12–17. LILACS.
- Weerathna, T. P., Herath, M., Liyanage, G., Weerathna, M. K., & Senadheera, V. (2019). Prevalence and Associations of Subclinical Peripheral Artery Disease among Patients with Type 2 Diabetes without Clinical Macrovascular Disease. *International Journal of Preventive Medicine*, 10, 106.
- Yang, S. L., Zhu, L. Y., Han, R., Sun, L. L., Li, J. X., & Dou, J. T. (2017). Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *Journal of diabetes*, 9(2), 133–140.
- Yu, J. H., Hwang, J. Y., Shin, M.-S., Jung, C. H., Kim, E. H., Lee, S. A., Koh, E. H., Lee, W. J., Kim, M.-S., Park, J.-Y., & Lee, K.-U. (2011). The prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with type 2 diabetes mellitus attending a university hospital. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(5), 543–550.
- Yuan, J., Jia, P., Hua, L., Xin, Z., & Yang, J.-K. (2019). Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), 145.
- Zierfuss, B., Höbaus, C., Herz, C. T., Pesau, G., Koppensteiner, R., & Scherthaner, G.-H. (2020). Thrombospondin-4 increases with the severity of peripheral arterial disease and is associated with diabetes. *Heart and Vessels*, 35(1), 52–58.