

Conduta na Doença Arterial Periférica em Pacientes Diabéticos

Beatriz D'Agord Schaan *
Nilo César Barbosa Mandelli **

* Serviço de Medicina Experimental da Unidade de Pesquisa do Instituto de Cardiologia do RS; Profª Programa Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia do RS.

** Cirurgião Cardiovascular do Instituto de Cardiologia do RS/Fundação Universitária de Cardiologia.

Endereço para correspondência:

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Unidade de Pesquisa – Dr. Beatriz D. Schaan

Av. Princesa Isabel, 370 - Santana - Porto Alegre CEP 90.620-001

Phone/Fax.: 51-3230.3600 Ramal 3877 / 3927 e-mail:pesquisa@cardiologia.org.br

Key words: doença arterial periférica, diabetes mellitus, aterosclerose.

A prevalência de Diabetes Mellitus (DM) vem aumentando no mundo em paralelo ao aumento da prevalência de obesidade (1, 2), com previsão de chegar a 366 milhões de indivíduos com diabetes em 2030 (3). A doença cardiovascular é causa de morte em até 80% dos indivíduos com DM do tipo 2 (4). As razões para a aterosclerose acelerada manifestada em pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas, mas a associação do DM a outros fatores de risco é de suma importância neste sentido (5, 6). A natureza difusa da aterosclerose implica em coexistência freqüente da doença arterial periférica (DAP), doença arterial coronariana e doença cerebrovascular.

O termo doença arterial periférica é reservado para o envolvimento aterosclerótico da aorta abdominal e artérias dos membros inferiores, determinando redução da luz arterial e isquemia tecidual variáveis (7). A DAP acomete quase exclusivamente os membros inferiores. Assim como há maior risco para doença arterial coronariana em diabéticos, o estudo de Framingham demonstrou que 20% dos homens e mulheres com claudicação intermitente tinham DM, comparativamente a 6% dos indivíduos sem o sintoma (8). Estes dados certamente subestimam a prevalência de DAP, já que a maioria dos pacientes é assintomática. A associação com neuropatia e ulceração dos pés aumenta o risco de gangrena e amputação de membros inferiores nestes pacientes. Estas ocorrem até 10 vezes mais e em idades mais precoces em diabéticos do que em não diabéticos (9).

Aproximadamente 27% dos pacientes com DAP desenvolverão progressão de seus sintomas durante os 5 anos seguintes ao diagnóstico, ocorrendo perda do membro em 4% deles. Mesmo que a maioria destes pacientes permaneça estável do ponto de vista de sua doença vascular periférica, 20% deles apresentarão um infarto do miocárdio e 30% de morte (10). Dos pacientes com isquemia crítica, 30% terão um membro amputado e 20% morrerão em 6 meses (11). O DM e o fumo são os mais importantes fatores de risco para a DAP, seguindo-se hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e idade avançada (12). Elevação da proteína C reativa ultrasensível, fibrinogênio, homocisteína e aumento da viscosidade plasmática são potenciais fatores de risco (13, 14), assim como o álcool, e o histórico de exercícios físicos regulares são sugeridos como protetores (15). Em indivíduos com DM, o risco de DAP aumenta com o tempo de doença, associação do fumo, hiperglicemia sustentada, dislipidemia, presença de neuropatia periférica e hipertensão arterial sistêmica (16).

Apesar de muito se conhecer da DAP em indivíduos sem diabetes, sua avaliação e conduta nos pacientes com diabetes é menos clara e apresenta particularidades. Nestes pacientes, a DAP é mais grave quanto ao número de segmentos arteriais acometido: resulta em 5

vezes maior número de amputações e 3 vezes maior mortalidade do que em não diabéticos (17). McDaniel e Cronenwett demonstraram que o risco de isquemia aguda foi de 35% e de amputação de 21% em diabéticos com claudicação intermitente, comparativamente a 19 e 3%, respectivamente, em não diabéticos (18). Além disto, a doença acomete preferencialmente os segmentos fêmoro-poplíteo e tibial em relação à preferência pelos vasos aorto-iliacos em não diabéticos, preservando arco plantar e artéria fibular (17).

Diagnóstico de Doença Arterial Periférica no Paciente Diabético

A importância do diagnóstico de DAP reside em detectar indivíduos de alto risco cardiovascular, além da possibilidade de evitar incapacidade funcional e perda do membro acometido. Infelizmente, a suspeita do problema e subsequente diagnóstico em nível de atenção primária estão muito aquém do que é necessário para a adequada implantação de medidas preventivas e terapêuticas efetivas (19).

A avaliação de DAP no paciente com DM é feita inicialmente por história e exame físico completos, buscando identificar pacientes com fatores de risco (fumo, hipertensão arterial, dislipidemia, duração do diabetes maior do que 10 anos), sintomas de claudicação, dor em repouso e/ou incapacidade funcional. A DAP pode ser assintomática, apresentar-se como claudicação intermitente, dor em repouso e ferimentos com dificuldade de cicatrização e gangrena. Como os sintomas mais leves freqüentemente não são relatados, devem ser perguntados diretamente. O sintoma mais comum de DAP é a claudicação intermitente, definida por dor nas panturrilhas, coxas ou nádegas que ocorrem durante o exercício de caminhada e aliviam com o repouso. Os pacientes podem apresentar sintomas mais sutis, tais como fadiga e redução na velocidade de caminhar. Outras manifestações mais graves incluem dor em repouso e lesão trófica, denominando-se este fato de isquemia crítica. Os questionários de Rose e de Edinburgh podem ser utilizados quando se necessita um protocolo de avaliação, mas, apesar de muito específicos, são pouco sensíveis (15).

O exame físico deve incluir a inspeção dos pés e palpação dos pulsos. Devem ser palpados os pulsos femorais, poplíteos e pediosos. Hiperemia reativa quando os pés ficam em posição pendente, palidez à elevação do membro, ausência de crescimento de pêlos, unhas dos pés distróficas e pele fria, seca e com fissuras são sinais de insuficiência vascular. Os espaços interdigitais devem ser inspecionadas em busca de lesões (20). No entanto, tanto a palpação de pulsos periféricos, como a história de claudicação intermitente, são pouco sensíveis para o diagnóstico da DAP (15).

O índice tornozelo-braço consiste na medida da pressão arterial sistólica no tornozelo (pulsos pediosos e tibiais posterior) e braço (artéria braquial) por doppler portátil. É uma avaliação quantitativa, simples e não invasiva capaz de avaliar a perfusão dos membros

inferiores, com sensibilidade de 95% e especificidade de quase 100% (21), o que foi estudado em indivíduos normais. Seu uso é questionável em diabéticos, onde a DAP usualmente associa-se com calcificação da camada média das artérias, o que determina índices falsos positivos (15).

São considerados normais valores de 0.91 a 1.30, obstrução leve se 0.70 a 0.90, obstrução moderada se 0.40 a 0.69, obstrução grave se menor do que 0.40 e artérias pouco compressíveis se maior do que 1.30 (calcificações arteriais e estenoses aorto-iliacas moderadas representam testes falsos negativos). São indicações do teste: 1) idade maior do que 50 anos (se normal, repetir em 5 anos), 2) presença de fatores de risco para DAP, independente da idade e 3) presença de sintomas (22).

Em pacientes com diagnóstico confirmado de DAP, são necessárias a localização e avaliação da gravidade do segmento arterial afetado, especialmente para o planejamento do tratamento. Neste caso está indicada avaliação vascular laboratorial para pressões segmentares e ecodoppler arterial.

Nos pacientes em que é considerada revascularização, a localização exata das estenoses e oclusões é necessária, o que pode ser obtido com ultrassonografia, angiografia por ressonância magnética ou arteriografia. Esta é considerada o padrão-ouro para este fim, mas o fato de acompanhar-se de risco de nefrotoxicidade sugere extremo cuidado em sua indicação.

Os objetivos do tratamento de pacientes com claudicação são: alívio dos sintomas, melhora da capacidade de caminhada e melhora da qualidade de vida. Para pacientes com isquemia crítica são idealizadas as mesmas metas, acrescidas de: melhora da dor em repouso, cicatrização de úlcera isquêmica e prevenção da amputação (22).

Tratamento da Doença Arterial Periférica no Paciente Diabético

I) Modificação dos fatores de risco:

Fumo:

É o fator de risco modificável isolado mais importante no desenvolvimento e exacerbação da DAP. Em pacientes com DAP, o fumo associa-se com aumento da progressão da aterosclerose, assim como com risco aumentado de amputações (23). A cessação do fumo retarda a progressão à isquemia crítica e reduz o risco de infarto do miocárdio e morte de origem cardiovascular (24), embora não seja comprovado seu efeito em reduzir os sintomas de claudicação.

É recomendada a cessação do fumo por meio de programas específicos de auxílio, uso de nicotina (goma de mascar e adesivos) e antidepressivos (bupropiona) (22).

Controle glicêmico:

Não há evidências de que o controle metabólico reduza o risco de amputação por DAP (25). No entanto, sabe-se que há importante redução das complicações microvasculares com o controle glicêmico intensivo, incluindo a neuropatia diabética, a qual contribui para um pior desfecho nos pacientes com DAP. Além disto, o pior controle glicêmico associa-se a maior risco de infecções, por mecanismos diretamente relacionados à hiperglicemia sobre a função imunológica, crescimento de patógenos, permeabilidade vascular e anormalidades no número e função de leucócitos, de forma que controlar a hiperglicemia também contribui para um desfecho nestes pacientes (26, 27).

Hipertensão arterial sistêmica:

Não há evidências de que o controle pressórico reduza o risco de amputação por DAP em pacientes diabéticos (28). No entanto, o estudo UKPDS 38 demonstrou redução significativa das complicações microvasculares (incluindo a neuropatia) do diabetes com o tratamento agressivo da hipertensão arterial, de forma que a recomendação para todos os pacientes com DM é uma pressão arterial alvo de até 130/80 mmHg.

Apesar de, por muitos anos, os beta-bloqueadores terem sido proscritos para pacientes com sintomas de DAP, uma meta-análise a respeito demonstrou que estas drogas são seguras nestes pacientes, exceto em casos mais graves (29). Os inibidores da enzima conversora podem conferir proteção extra contra eventos cardiovasculares, além do que é esperado pela redução de pressão arterial, mas sua eficácia não é diferente em pacientes com e sem DAP (30).

Dislipidemia:

Em uma meta-análise de ensaios randomizados quanto ao efeito do tratamento da dislipidemia em relação à maior mortalidade cardiovascular ou progressão da DAP, foi observada redução da gravidade de claudicação em pacientes tratados com drogas redutoras dos lipídios, mas não redução da mortalidade (31).

Dos estudos que avaliaram os efeitos das drogas redutoras de lipídios sobre desfechos clínicos nos membros inferiores destacam-se "The Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias", o estudo 4S ("Scandinavian Simvastatin Survival Study"), e o "Heart Protection Study", que utilizaram cirurgia de bypass ileal (o primeiro) e sinvastatina (os demais) como tratamentos da dislipidemia. O primeiro demonstrou benefício em reduzir o risco de claudicação e isquemia crítica, e o segundo mostrou redução de 38% no risco de piora ou novos sintomas de claudicação intermitente (32-34). No estudo HPS, dos 20536 pacientes alocados a tratamento com sinvastatina, 2701 tinham DAP na entrada do estudo e 3982 eram diabéticos. A análise destes subgrupos demonstrou que ambos se beneficiaram mais em usar sinvastatina do que placebo. A redução de risco para sofrer um evento vascular principal foi, em média, 24%, semelhante ao que ocorreu com indivíduos que tinham tido infarto prévio. Nestes subgrupos, o tratamento com sinvastatina por 5 anos, independente dos níveis de colesterol, idade e sexo à entrada no estudo, pode prevenir eventos vasculares principais em 70 de cada 1000 pacientes tratados (35).

Estudo recente, comparando indivíduos com e sem DAP que usavam e que não usavam estatinas, demonstrou que o uso destas drogas estava associado à menor disfunção de membros inferiores, independente dos níveis de colesterol sérico, o que pode dever-se às propriedades não-colesterol-redutoras destas drogas (efeitos pleiotrópicos) (36).

Tendo em vista os pacientes diabéticos fazerem parte do grupo de equivalentes de doença coronariana, e a DAP ser uma forma de apresentação da doença aterosclerótica, segundo o National Cholesterol Education Program (NCEP), o tratamento agressivo da dislipidemia é recomendado como regra geral para eles, tendo em vista o alto risco para eventos cardiovasculares isquêmicos. Por este consenso, todos os pacientes diabéticos deveriam receber estatinas com o objetivo de reduzir o colesterol LDL para menos do que 100 mg/dL (37).

Anti-adesivos plaquetários:

Apesar de estabelecido que o uso de aspirina reduz a mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos de alto risco para as mesmas, subgrupo de pacientes com DAP não se beneficiam mais de seu uso quanto ao mesmo desfecho (38). No entanto, seu uso é recomendado para todos os pacientes com DM com evento isquêmico prévio, ou para aqueles sem evento isquêmico prévio, se tiverem mais do que 40 anos ou associação de um fator de risco para doença arterial coronariana, o que perfaz a grande maioria dos pacientes diabéticos (39).

A ticlopidina, uma droga da classe das tienopiridinas, que inibe a ativação plaquetária por bloquear os receptores plaquetários adenosina difosfato, foi mais efetiva que o placebo em indivíduos com DAP em reduzir o risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (40), pode reduzir a gravidade da claudicação (41) e a necessidade de cirurgia vascular (42). No entanto, o risco de trombocitopenia e neutropenia pode chegar a 2,3% dos pacientes tratados, além de poderem ocorrer casos de púrpura trombocitopênica trombótica (22).

O clopidogrel é uma droga da mesma classe, mas com menos efeitos hematológicos adversos. O estudo CAPRIE (43) comparou seu efeito (75 mg/dia) ao da aspirina (325 mg/dia) em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida, incluindo pacientes com DAP, e observou redução de 8.7% no risco do desfecho composto por infarto, acidente vascular cerebral e morte por doença vascular nos pacientes que receberam a primeira droga em relação à segunda. Numa análise de subgrupo de mais de 6000 pacientes com DAP, a redução de risco com clopidogrel em relação à aspirina foi de 24%. Os pacientes diabéticos perfaziam 1/3 da população estudada, e apresentaram resultados semelhantes aos demais. Baseado nestes resultados, o clopidogrel foi aprovado pelo FDA para a prevenção de eventos isquêmicos em pacientes com DAP. Em suma, apesar da vasta maioria dos pacientes diabéticos ter indicação clara do uso de aspirina, aqueles com DAP podem se beneficiar especialmente do uso de clopidogrel.

Abordagens adicionais de modificação de risco:

Como a suplementação com vitamina B12 e folato podem reduzir os níveis séricos de homocisteína, seu uso foi proposto para tratamento deste fator de risco emergente, mas não há ensaios clínicos demonstrando seu benefício em pacientes com DAP (22).

O uso de estrógenos associados à progesterona em mulheres pós-menopáusicas saudáveis não demonstrou efeito protetor contra a DAP. No entanto, a presença de DAP não é contra-indicação ao uso de terapia de reposição hormonal que tenha sido indicada por outros motivos (44).

II) Tratamento não farmacológico da claudicação intermitente:

O tratamento não farmacológico primário para a claudicação é um programa formal de exercícios físicos. Desde 1966, vários estudos randomizados controlados demonstraram benefício do treinamento físico supervisionado em indivíduos com DAP (45, 46). Um programa de treinamento rigoroso pode ser tão benéfico quanto cirurgia de *bypass* (47) e pode ser mais benéfico do que a angioplastia, considerando-se a aquisição de maior distância caminhada (48). Cerca de 85% dos pacientes com claudicação intermitente tendem a melhorar ou ter seu quadro clínico estabilizado em 6-12 meses, se seus fatores de risco são controlados e o indivíduo passa a caminhar regularmente (49).

O paciente cujo único sintoma é a claudicação intermitente não limitante deve ser orientado a caminhar diariamente até sentir desconforto, várias vezes ao dia, no plano, tentando progressivamente aumentar a distância caminhada, com o propósito de desenvolver melhor capacidade anaeróbica.

Apesar de nitidamente eficaz, o tratamento com exercícios físicos tem algumas limitações: requer motivação do paciente e ser realizado em programas de supervisão, usualmente não cobertos pelos planos de saúde e deve ser mantido regularmente.

III) Tratamento farmacológico da claudicação intermitente:

Drogas vasodilatadoras (papaverina):

Foram as primeiras medicações estudadas para o tratamento da claudicação, mas vários estudos controlados randomizados não observaram evidências de eficácia clínica. Estas drogas podem, de fato, causando vasodilatação em vasos distantes do músculo não perfundido, causar a síndrome de "roubo" do fluxo sanguíneo, além de poder causar hipotensão, levando à redução de pressão de perfusão na região afetada (22), portanto, não têm indicação para a claudicação.

Pentoxifilina:

É um agente que melhora a deformidade das hemáceas e leucócitos, reduz a concentração de fibrinogênio e tem efeitos anti-plaquetários. Foi aprovado pelo FDA em 1984 para o tratamento da claudicação. Os resultados de ensaios clínicos subseqüentes, no entanto, sugeriram que seu uso não aumenta a distância de caminhada de forma clinicamente significativa (50, 51), portanto seu uso não é recomendado.

Cilostazol:

Sua ação primária é de inibir a fosfodiesterase tipo III, aumentando as concentrações intracelulares de AMP cíclico; inibe a agregação plaquetária, formação de trombos arteriais, proliferação de músculo liso e causa vasodilatação (22). Foi a segunda droga aprovada pelo FDA para o tratamento da claudicação (1999). Em 6 de 8 ensaios clínicos randomizados controlados foi demonstrado benefício significativo em aumentar a distância de caminhada, além de melhora no estado funcional e qualidade de vida (52). No entanto, seu uso está associado a efeitos adversos não infreqüentes, tais como cefaléia, diarreia, palpitações e tonturas, e está contra-indicado se houver qualquer evidência de insuficiência cardíaca, por risco de arritmia. Em um ensaio clínico em que as duas drogas foram comparadas, o cilostazol foi superior à pentoxifilina para aumentar a distância caminhada nos pacientes com claudicação intermitente (53). A associação com aspirina é considerada segura, mas não há dados da associação com clopidogrel (22). Baseado nestas evidências, o cilostazol é a droga de escolha para o tratamento farmacológico da claudicação em pacientes com e sem diabetes, mas sem insuficiência cardíaca.

Outras drogas:

Naftidrofuril, levocarnitina e propionil levocarnitina são drogas disponíveis apenas na Europa, que podem ser benéficas em aumentar a distância e o tempo de caminhada sem dor, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O uso de prostaglandinas, gíngko biloba e anticoagulantes necessita maior número de estudos, e o uso de quelação, vitamina E e testosterona não têm efeito sobre a claudicação (22).

IV) Prevenção do pé diabético

Todos os pacientes com diabetes e DAP devem receber supervisão regular preventiva quanto aos cuidados com os pés para minimizar os riscos de desenvolver complicações e amputação. Os cuidados incluem: 1) lavar os pés diariamente, secando-os bem e aplicando creme hidratante, 2) evitar traumas físicos ou térmicos, 3) buscar auxílio médico a qualquer lesão ou sinal de infecção, 4) usar sapatos confortáveis, 5) nunca usar meios externos de calor (bolsas de água quente e aquecedores), 6) não cortar calos, apenas desgastá-los superficialmente, 7) tratar as fissuras interdigitais com cremes e/ou pós anti-fúngicos de uso tópico. Estes cuidados detalhados estão disponíveis nas Diretrizes da Associação Americana de Diabetes publicadas anualmente e disponíveis gratuitamente na internet (20).

V) Tratamento de Revascularização da DAP em diabéticos:

As indicações de revascularização são: 1) claudicação incapacitante e 2) isquemia crítica refratária ao tratamento conservador. A claudicação intermitente é indicação de revascularização quando limita a vida do paciente de forma significativa. É importante avaliar o risco do procedimento e a possibilidade de efetividade de sua patência. Além disto, há que se considerar que, mesmo havendo indicação de revascularização, em algumas condições esta não é factível, como quando não há artéria revascularizável, veia autógena disponível, ou gangrena irreversível que ultrapassa a metade do pé. Nestes pacientes as opções disponíveis são tratamento medicamentoso prolongado ou amputação (54).

Como o DM caracteriza-se pela presença de microangiopatia em outros leitos vasculares e há envolvimento particularmente de vasos distais -são envolvidas primariamente as artérias tibiais e a peroneira, entre o joelho e o pé-, popularizou-se o conceito errado de que estes pacientes não seriam passíveis de reconstruções arteriais, por não terem leito distal para vazão das revascularizações. No entanto, estudos mostram que artérias do pé, caracteristicamente a dorsal e fibular são usualmente preservadas. Portanto, comparados a outros tipos de pacientes com doença aterosclerótica, particularmente fumantes, os diabéticos podem apresentar melhores condições para reconstruções arteriais (55). Outros autores estudaram pacientes diabéticos que foram submetidos a procedimentos de reconstrução vascular e observaram que a sua presença não foi deletéria quanto à mortalidade peri-operatória, patência do enxerto ou salvamento do membro após reconstrução arterial em extremidades inferiores, de forma que este tipo de tratamento deve ser oferecido ao paciente com DM sempre que houver necessidade para salvar a extremidade (56, 57).

Existem 2 técnicas de revascularização: procedimentos cirúrgicos abertos e intervenções endovasculares, os quais podem ser utilizados isolados ou em combinação.

A intervenção endovascular é representada pela angioplastia transluminal, feita com balão e acompanhada ou não da colocação de *stents* metálicos simples ou revestidos. É mais apropriada em pacientes com doença focal, especialmente estenose de vasos proximais de grande calibre (aorta abdominal distal, ilíacas comuns, ilíacas externas), e quando o procedimento é realizado por motivo de claudicação (55). Os procedimentos abertos têm sido realizados com sucesso para todos os tipos de lesões mais graves, havendo tendência de obtenção de resultados mais duradouros. Estes procedimentos, no entanto, associam-se a pequeno aumento de morbidade e mortalidade em relação às intervenções endovasculares (54).

O seguimento pós-operatório regular é recomendável, já que as falhas tardias de revascularização envolvem progressão da hiperplasia intimal em áreas de anastomoses, lesão venosa, em locais de válvulas, e o índice tornozelo-braço e ecodoppler são métodos simples capazes de detectar reestenoses, que poderiam progredir silenciosamente até trombose súbita se não corrigidas. Além disto, 50% dos pacientes com isquemia crítica irão desenvolver o mesmo problema no outro membro.

Amputação do membro tem indicações limitadas: 1) quando há infec-

ção que traz risco de vida ao paciente, 2) quando a dor de repouso não puder ser controlada, 3) quando houver necrose extensa secundária à oclusão de artéria principal, 4) quando não há condições de revascularização (54).

Considerações Finais

A doença arterial periférica é muito comum em pacientes com diabetes mellitus. Apesar de sua prevalência, piora na qualidade de vida que acarreta, do maior risco de desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares, e conseqüentemente de mortalidade, ainda é pouco diagnosticada, e portanto, tratada. O diagnóstico é simples, por meio de história, exame físico e principalmente de testes não invasivos (índice tornozelo-braço). O tratamento inclui modificação dos fatores de risco, mudanças no estilo de vida e drogas específicas. A maioria dos pacientes não necessita intervenção cirúrgica.

Referências Bibliográficas

- 1 - Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23(9):1278-83.
- 2 - Schaan B, Harzeim E, Gus I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Revista de Saúde Pública* 2004;34:1-8.
- 3 - Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
- 4 - Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
- 5 - Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
- 6 - Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
- 7 - Pereira AH, Gründner MA, Boustany SM. Doenças do sistema arterial periférico. *Medicina Ambulatorial* 2004;76(76):744-750.
- 8 - Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96(1):44-9.
- 9 - Da_Silva A, Widmer LK, Ziegler HW, Nissen C, Schweizer W. The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *Journal of Chronic Diseases* 1979;32(11-12):797-803.
- 10 - Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94(11):3026-49.
- 11 - Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(1 Pt 2):S1-S296.
- 12 - Criqui MH. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. *Vasc Med (London, England)* 2001;6(3 Suppl):3-7.
- 13 - Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
- 14 - Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol* 1992;2(4):457-66.
- 15 - Group TW. Management of peripheral artery disease (PAD). www.tasc-pad.org 2004.
- 16 - Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(5):894-9.
- 17 - Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24(8):1433-7.
- 18 - McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989;3(3):273-7.
- 19 - Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
- 20 - American Diabetes Association. Preventive Foot Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(90001):63S-64.
- 21 - Bernstein EF, Fronck A. Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am* 1982;62(3):473-87.
- 22 - Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21):1608-21.
- 23 - Lassila R, Lepantalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1988;154(11-12):635-40.
- 24 - Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69(Suppl):S24-6.
- 25 - Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- 26 - MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJ, Irvine WJ. Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 1974;23(8):708-12.
- 27 - Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994;11(10):935-41.
- 28 - UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: BMJ 1998;317(7160):703-13.
- 29 - Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1769-76.
- 30 - Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
- 31 - Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online: Update Software)* 2000(2): CD000123.
- 32 - Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76(9):64C-68C.
- 33 - Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383-9.

34 - Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, Nguyen P, Williams SE, Boen JR. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery* 1996;120(4):672-9.

35 - MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.

36 - McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107(5):757-61.

37 - Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.

38 - Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.

39 - Colwell JA . Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S72-3.

40 - Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgarde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990;227(5):301-8.

41 - Balsano F, Coccheri S, Libretti A, Nenci GG, Catalano M, Fortunato G, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1989;114(1):84-91.

42 - Bergqvist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1995;10(1):69-76.

43 - A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-39.

44 - Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, Langer RD, Resnick HE, Phillips LS, et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2004;109(5):620-6.

45 - Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* 1966;2(7473):1093-6.

46 - Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online: Update Software)* 2000(2):CD000990.

47 - Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication—surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989;209(3):346-55.

48 - Creasy TS, McMillan PJ, Fletcher EW, Collin J, Morris PJ. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomised trial. *European Journal of Vascular Surgery* 1990;4(2):135-40.

49 - Regensteiner JG, Steiner JF. Exercise training improves functional status in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 1996;23:104-115.

50 - Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten_Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(4):337-45.

51 - Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 1996;155(8):1053-9.

52 - Regensteiner JG, Ware JE, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatric Soc* 2002;50(12):1939-46.

53 - Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109(7):523-30.

54 - Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3333-41.

55 - De Luccia N. Doença vascular e diabetes. *J Vasc Br* 2003;2(1):49-60.

56 - Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, Froelich J, Akbari CM, Campbell DR, et al. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity: results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002;137(4):417-21.

57 - Akbari CM, Pomposelli FB, Gibbons GW, Campbell DR, Pulling MC, Mydlarz D, et al. Lower extremity revascularization in diabetes: late observations. *Arch Surg* 2000;135(4):452-6.